COMPUESTOS PARA DIRECCIONAR LA DEGRADACIÓN DE TIROSINA CINASA DE BRUTON

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación, conforme a 35 U.S.C. § 119(e), de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/184,439, presentada el 5 de mayo de 2021, cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

CAMPO TÉCNICO

Se proporcionan ciertos agentes que se dirigen a la degradación de la tirosina cinasa de Bruton (Btk)y los métodos para fabricar y usar dichos agentes.

ANTECEDENTES

La degradación de proteínas es un proceso altamente regulado y esencial que mantiene la homeostasis celular. La identificación selectiva y la eliminación de proteínas dañadas, mal plegadas o en exceso se logra a través de la vía de la ubiquitina-proteasoma (UPP). La UPP es central en la regulación de casi todos los procesos celulares, incluido el procesamiento de antígenos, la apoptosis, la biogénesis de los orgánulos, ciclo celular, transcripción y reparación del ADN, diferenciación y desarrollo, respuesta inmunitaria e inflamación, degeneración neural y muscular, morfogénesis de las redes neurales, modulación de los receptores de superficie celular, canales iónicos y vía secretora, respuesta al estrés y moduladores extracelulares, biogénesis de ribosomas e infección viral.

El enlace covalente de múltiples moléculas de ubiquitina por una ubiquitina ligasa E3 a un residuo de lisina terminal marca la proteína para la degradación del proteasoma, donde la proteína se digiere en pequeños péptidos y, finalmente, en sus aminoácidos constituyentes que sirven como bloques de construcción para nuevas proteínas. Hay más de 600 ubiquitina ligasas E3 que facilitan la ubiquitinación de diferentes proteínas in vivo, que se pueden dividir en cuatro familias: E3 de dominio HECT, E3 de U-box, E3 de RING monomérico y E3 de múltiples subunidades.

Se sabe que la vía de la ubiquitina-proteasoma (UPP) se puede aprovechar para la intervención terapéutica mediante el uso de compuestos quiméricos capaces de activar la ubiquitinación de una proteína diana, donde el compuesto quimérico comprende un elemento de unión a la proteína diana que está unido covalentemente al elemento de reconocimiento de la ubiquitinación. Dichos compuestos quiméricos que son capaces de unirse a una proteína diana y una ubiquitina ligasa pueden hacer que la proteína diana se degrade selectivamente a través de la UPP. El descubrimiento, por ejemplo, de que la talidomida se une a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon ha llevado a investigar la incorporación de la talidomida y ciertos derivados en compuestos quiméricos para la destrucción dirigida de proteínas.

Las proteínas cinasas son una gran familia multigénica que consta de más de 500 proteínas que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y tratamiento de una cantidad de enfermedades humanas en oncología, neurología e inmunología. Las cinasas Tec son tirosina cinasas no receptoras que constan de cinco miembros (Tec (tirosina quinasa expresada en carcinoma hepatocelular), Btk

(tirosina cinasa de Bruton), Itk (quinasa de células T inducible por interleuquina-2 (IL-2); también conocida como Emt o Tsk), Rlk (cinasa de linfocitos en reposo; también conocida como Txk) y Bmx (gen de la tirosina cinasa de la médula ósea en el cromosoma X; también conocido como Etk)) y se expresa principalmente en células hematopoyéticas, aunque se ha detectado expresión de Bmx y Tec en células endoteliales y hepáticas. Las cinasas Tec (Itk, Rlk y Tec) se expresan en las células T y se activan secuencia abajo de las células T que participan en la regulación de la activación, proliferación y diferenciación de las células B. Más específicamente, Btk contiene un dominio PH que se une al fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3). La unión de PIP3 induce a Btk a fosforilar la fosfolipasa C (PLCy), que a su vez hidroliza a PIP2 para producir dos mensajeros secundarios, inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), que activan la proteína cinasa PKC, que luego induce señalización adicional de células B. Las mutaciones que desactivan la actividad enzimática de Btk dan como resultado el síndrome XLA (agamaglobulinemia ligada al cromosoma X), una inmunodeficiencia primaria. Debido a que las cinasas Tec desempeñan funciones críticas tanto en la señalización de células B como de células T, las cinasas Tec son objetivos de interés para los trastornos autoinmunitarios.

Dado que Btk desempeña una función importante en la señalización de las células B, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos quiméricos capaces de activar la ubiquitinación y degradación de las proteínas Btk. Es un objeto de la presente descripción proporcionar nuevos compuestos, métodos, composiciones y métodos de fabricación que sean útiles para la degradación selectiva de la proteína Btk *in vivo* a través de la vía de la ubiquitina-proteasoma (UPP).

COMPENDIO

Un primer aspecto de la presente descripción es un compuesto de Fórmula (A):

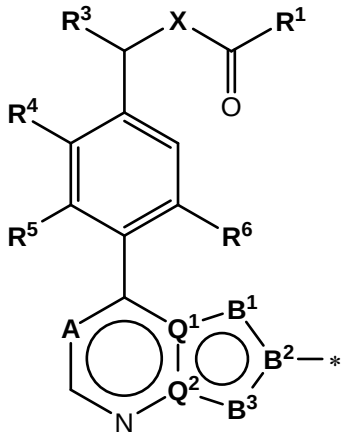
BTK—L—DSM (A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

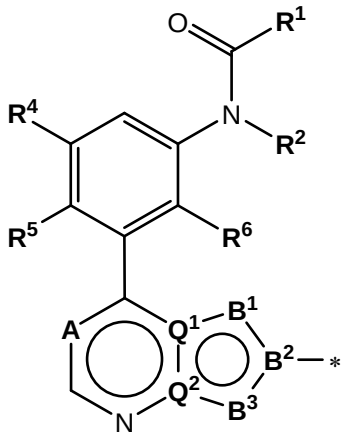
DSM es un resto de señalización de degradación que se enlaza covalentemente al enlazador L,

L es un enlazador que enlaza covalentemente BTK a DSM; y

BTK es un resto de unión a Btk representado por la fórmula (I) o la fórmula (II) que se enlaza covalentemente al enlazador L:



(I)



(II) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A se selecciona de CR^7 y N;

B^1 se selecciona de CR^8, N y NR^8;

B^2 es C o N;

B^3 se selecciona de CR^8, N, NR^8 y S;

uno de Q^1 y Q^2 es N, y el otro es C; o ambos de Q^1 y Q^2 son C;

X se selecciona de O y NR^2;

R^1 se selecciona de $-N(R^{1a})_2$, alquilo C_{1-10}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, carbociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros y heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros; en donde el alquilo C_{1-10}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, el heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, el carbociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros y el heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros representados por R^1 son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{10};

R^{1a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} representado por R^{1a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{10};

o alternativamente dos R^{1a}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{10};

R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, halógeno, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{15};

o alternativamente dos R^{10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un Anillo A que se selecciona de carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, carbociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros, y heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{15};

R^{10a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

R^{15}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, -CN, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y -OR^{15a}; en donde el alquilo C_{1-6} y el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros representado por R^{15} están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{15a}; o dos R^{15}, tomados junto con su átomo intermedio, forman carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

R^{15a} se selecciona de H, halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

R^3 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -$C(O)N(R^{3a})_2$, -$C(O)OR^{3a}$, y -$C(O)R^{3a}$, en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6}representados por R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{30};

R^{3a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} representado por R^{3a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{30};

R^{30}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, -OR^{30a}, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

R^{30a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

o alternativamente R^1 y R^2, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un Anillo B que se selecciona de heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico de 7 a 14 miembros; en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{200};

o alternativamente R^2 y R^3, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un Anillo C que se selecciona de heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros; en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{200};

R^{200}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros,

halógeno, -CN, -C(O)R^{200a}, -C(O)$_2R^{200a}$; -C(O)N(R^{200a})$_2$, -N(R^{200a})$_2$, -N(R^{200a})C(O)R^{200a}, -N(R^{200a})C(O)$_2R^{200a}$, -N(R^{200a})C(O)N(R^{200a})$_2$, -N(R^{200a})S(O)$_2R^{200a}$, -OR^{200a}, -OC(O)R^{200a}, -OC(O)N(R^{200a})$_2$, -SR^{200a}, -S(O)R^{200a}, -S(O)$_2R^{200a}$, -S(O)N(R^{200a})$_2$, -S(O)$_2$N(R^{200a})$_2$; en donde el alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representado por R^{200} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{250}; o dos R^{200} tomados junto con su átomo intermedio, forman heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros o carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{250};

R^{200a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{200a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{250};

R^{250}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno y –OR^{250a};

R^{250a} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, halógeno, -NO_2, -CN, -OR^{4a}, -SR^{4a}, -N(R^{4a})$_2$, -C(O)R^{4a}, -C(O)OR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O)$_2R^{4a}$, -C(O)N(R^{4a})$_2$, -SO_2N(R^{4a})$_2$, -OC(O)R^{4a}, -N(R)C(O)R^{4a}, -N(R)C(O)OR^{4a},-N(R)SO_2R^{4a}, y -OC(O)N(R^{4a})$_2$; en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^4 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{40};

R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{4a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{40};

R^{40}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, -OR^{40a}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{40} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{45};

R^{40a} es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-}

$_6$, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{45};

R^{45}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, halógeno y $–OR^{45a}$;

R^{45a} es H o alquilo C_{1-6};

o alternativamente, R^3 y R^4, tomados junto con sus átomos intermedios forman el Anillo D que se selecciona de carbociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros y heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{300};

R^{300}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, halógeno, $-C(O)R^{300a}$, $-OR^{300a}$, y $-S(O)_2R^{300a}$; en donde el alquilo C_{1-6} el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{300} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.,*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{350};

R^{300a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{300a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{350};

R^{350}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, halógeno, -CN, $-C(O)R^{350a}$, $-C(O)N(R^{350a})_2$, $-C(R^{350a})_2N(R^{350a})_2$, y $–OR^{350a}$;

R^{350a}, para cada aparición, es independientemente H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, o dos R^{350a} junto con el átomo de N del que están enlazados forman un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O;

R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno y $-OR^{5a}$; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} representados por R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) halógeno;

R^{5a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros representados por R^{5a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) halógeno;

R^6 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} alquinilo C_{2-6}, halógeno y $-OR^{6a}$; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} representados por R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) halógeno;

R^{6a} es H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-}

$_{6}$, el carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{6a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) halógeno;

R^7 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -CN, -OR^{7a}, -$C(O)N(R^{7a})_2$, -$C(O)OR^{7a}$, y -$C(O)R^{7a}$, en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6} y el alquinilo C_{2-6} representados por R^7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{70};

R^{7a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C $_{1-6}$, el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{7a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{70};

R^{70}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, -OR^{70a}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C $_{1-6}$, el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{70} están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{75};

R^{70a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{70a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{75};

R^{75}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} halógeno y –OR^{75a};

R^{75a} es H o alquilo C_{1-6}

R^8, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -CN, -$C(O)R^{8a}$, -$C(O)_2R^{8a}$, -$C(O)N(R^{8a})_2$, -$N(R^{8a})_2$, -$N(R^{8a})C(O)R^{8a}$, -$N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$, -$N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$, -$N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$, -OR^{8a}, -$OC(O)R^{8a}$, -$OC(O)\ N(R^{8a})_2$, -SR^{8a}, -$S(O)R^{8a}$, -$S(O)_2R^{8a}$, -$S(O)N(R^{8a})_2$, -$S(O)_2N(R^{8a})_2$, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, y heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros representado por R^8 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{80};

R^{8a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterocililo monocíclico de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} , el alquenilo C_{2-6} , el alquinilo C_{2-6} , el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{8a} están cada uno

opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{80}; o dos R^{8a}, tomados junto con su átomo intermedio, forman heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{80};

R^{80}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -CN, $-C(O)R^{80a}$, $-C(O)_2R^{80a}$, $-C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})C(O)R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)_2R^{80a}$, $-N(R^{80a})C(O)N(R^{80a})_2$, $-N(R^{80a})S(O)_2R^{80a}$, $-OR^{80a}$, $-OC(O)R^{80a}$, $-OC(O)N(R^{80a})_2$, $-SR^{80a}$, $-S(O)R^{80a}$, $-S(O)_2R^{80a}$, $-S(O)N(R^{80a})_2$, $-S(O)_2N(R^{80a})_2$, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{80} están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{85}; o dos R^{80} junto al átomo de carbono al que están enlazados forman un grupo oxo (-C=O)-);

R^{80a}, para cada aparición, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, y heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, y el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros representados por R^{80a} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{85};

R^{85}, para cada aparición, es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno y $–OR^{85a}$;

R^{85a} es H o alquilo C_{1-6}; y

—* representa un enlace al enlazador L.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar un trastorno que responde a la modulación de la actividad de Btk y/o degradación de Btk en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento. La presente descripción también incluye el uso de al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responde a la modulación de la actividad de Btk y/o degradación de Btk. También se proporcionan compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de un trastorno que responde a la modulación de la actividad de Btk y/o degradación de Btk. Los métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento y cualquier intermedio sintético también se incluyen en la presente descripción.

Otras características o ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de diversas modalidades, así como también de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, son capaces de activar la ubiquitinación selectiva de las proteínas Btk a través de las

vías de ubiquitina-proteasoma (UPP) y provocar la degradación de las proteínas Btk. En algunas modalidades, los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, pueden modular las actividades de Btk.

I. DEFINICIONES

Los compuestos se describen usando nomenclatura estándar. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los términos “un” y “una” no denotan una limitación de cantidad, sino que denotan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. La enumeración de rangos de valores tiene la intención de servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Los primeros y últimos números de todos los rangos se incluyen dentro del rango y se pueden combinar de forma independiente. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en un orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de ejemplos, o lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal como"), pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no supone una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. En algunas modalidades, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, un alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, los grupos alquenilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, o más. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, los grupos alquinilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o pueden ser preferibles de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, o más. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

En algunas modalidades, el número de átomos de carbono en un grupo se especifica en el presente

documento mediante el prefijo "C_{x-xx}", en donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C_{1-4}" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo", "carbociclo" o "anillo carbocíclico" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos o bicíclicos saturados o insaturados de 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 3-6, 4 -6, 5-7 o 7-10 átomos de carbono. El término "carbociclilo" abarca grupos cicloalquilo y grupos aromáticos (*es decir*, arilo). El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos o bicíclicos o espiro completamente saturados de 3-7 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono o 5-7 átomos de carbono. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros. Los ejemplos de grupos carbociclilo bicíclicos incluyen biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo-[3,1,1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, espiro[2,2]pentanilo, y espiro[3,3]heptanilo.

En una modalidad, el carbociclilo es un carbociclilo bicíclico de 7 a 10 miembros. Los ejemplos de carbociclilos bicíclicos de 7 a 10 miembros incluyen, de modo no taxativo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptilo, espiro[3,3]heptanilo, espiro[2,5]octanilo, biciclo[3,3,0]octanilo, biciclo[2,2.2]octanilo, biciclo[3,3,1] nonanilo, biciclo[3,3,2]decanilo, decalinilo, naftilo e indanilo. En una modalidad, el carbociclilo es un carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros. Los carbociclilos monocíclicos de 3 a 7 miembros ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopenentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, fenilo y cicloheptatrienilo. En una modalidad, el carbociclilo es un carbociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros, tal como, de modo no taxativo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopenentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, fenilo o cicloheptatrienilo. En otra modalidad, el carbociclilo es un carbociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, tal como, de modo no taxativo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopenentilo, ciclohexenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, o fenilo. En otra modalidad, el carbociclilo es un carbociclilo de 3 a 6 miembros, tal como, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopenentilo, ciclohexenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o fenilo. En otra modalidad, el carbociclilo es un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, tal como, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aun otra modalidad, el carbociclilo es fenilo. En aun otra modalidad, el carbociclilo es ciclopropilo.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico), saturado o insaturado (p. ej., sistemas de anillo fusionados, en puente o espiránicos) que tiene de 3 a 14 miembros en el anillo, o en particular de 3 a 8 miembros en el anillo, de 3 a 7 miembros en el anillo, de 3 a 6 miembros en el anillo o de 5 a 7

miembros en el anillo, de 4 a 7 miembros en el anillo o de 4 a 6 miembros en el anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 4 (*p. ej.*, 1, 2, 3 o 4) de los cuales pueden ser heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N, y en donde C puede oxidarse (p. ej., C(O)), N puede oxidarse (p. ej., N(O)) o cuaternizarse, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona. Los anillos heterocíclicos insaturados incluyen anillos heteroarilo. El grupo heterociclilo se puede enlazar al resto de un compuesto de la invención en un heteroátomo o un átomo de carbono. El término azacíclico se refiere a un heterociclilo no aromático, que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de azacíclico incluyen, de modo no taxativo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina.

En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros (saturado o parcialmente insaturado (*es decir*, no aromático)) que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Ejemplos de heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros incluyen, de modo no taxativo, aziridinilo, oxiranilo, tirranilo, oxaziridinilo, oxazepanilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo y dihidropiranilo. En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros (saturado o parcialmente insaturado). Los ejemplos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, oxazepanilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo y dihidropiranilo.

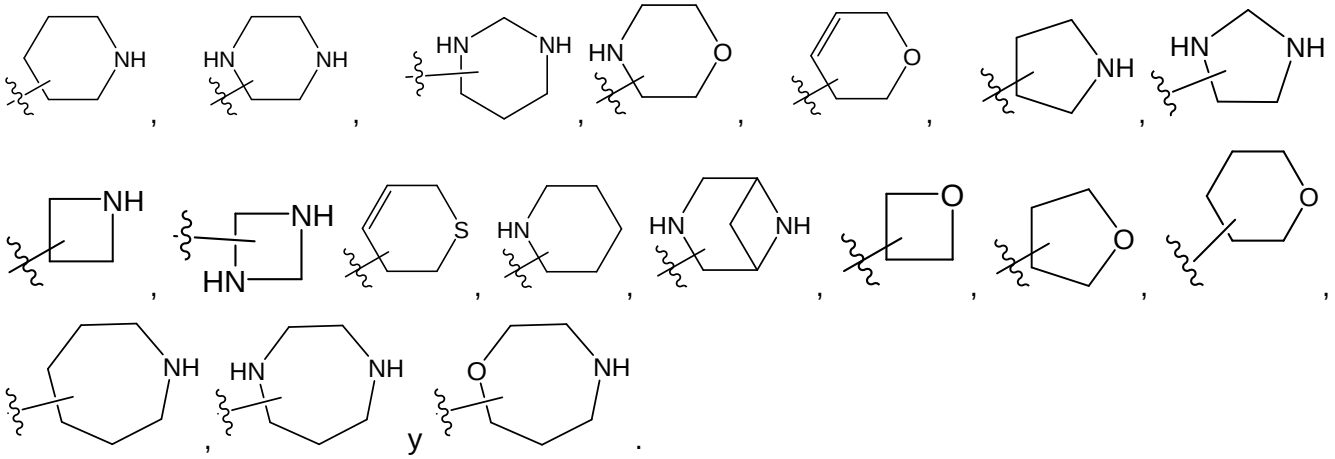
En otra modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros (saturado o parcialmente insaturado) que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Ejemplos de un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros incluyen, de modo no taxativo, azetidinilo, diazetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, oxazepanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo y dihidropiranilo.

En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros (saturado o parcialmente insaturado) que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de un heterocíclico monocíclico de 4 a 6 miembros incluyen, de modo no taxativo, azetidinilo, diazetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidropiranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo,

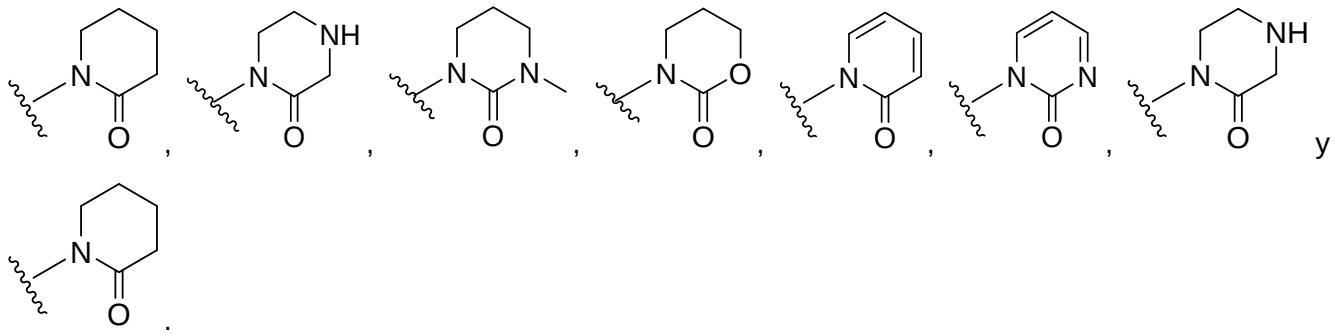
isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatianilo, triazinilo y tetrazinilo.

En otra modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos de 4 a 6 miembros saturados incluyen, de modo no taxativo, azetidinilo, diazetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, y ditiinilo. En una modalidad, un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o dioxinilo. En otra modalidad, un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros saturado es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo.

En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros seleccionado de



En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros seleccionado de

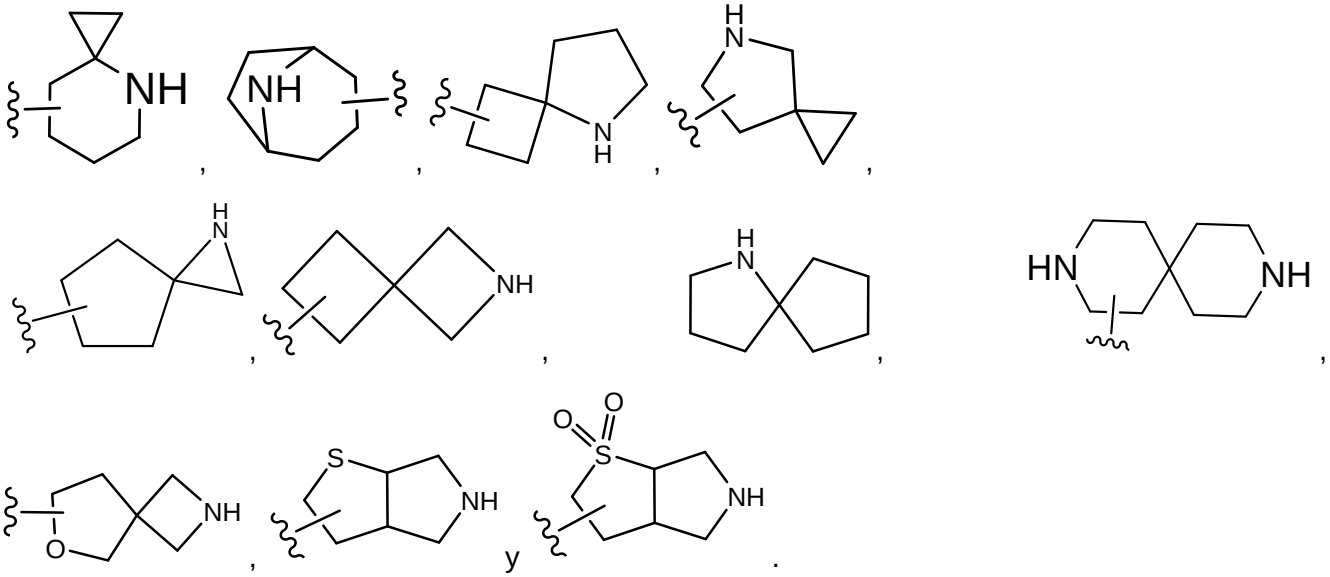


En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 7 miembros (saturado o parcialmente insaturado), tal como un heterociclilo monocíclico de 7 miembros que tiene un

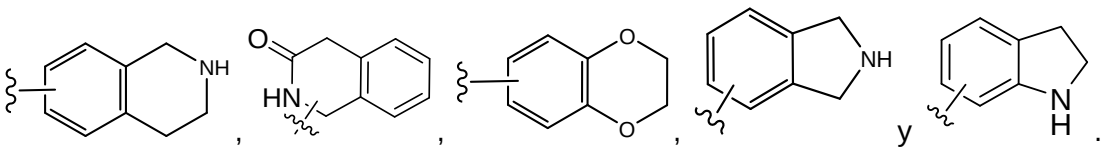
heteroátomo seleccionado entre O y N. Los ejemplos de un heterociclilo monocíclico de 7 miembros incluyen, de modo no taxativo, azepanilo, azepinilo, oxepanilo, oxepinilo, tiepanilo, tiepinilo, diazepanilo, diazepinilo y tiazepinilo.

En otra modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico de 7 a 11 miembros o de 7 a 10 miembros. En incluso otra modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico saturado o insaturado no aromático de 9 a 10 miembros. En otra modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico saturado o insaturado no aromático fusionado de 9 a 10 miembros. En otras modalidades, un heterociclilo es heterociclilo bicíclico de 7 a 11 miembros o de 7 a 10 miembros seleccionado entre 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 3,4-dihidro-1H-2λ^2-isoquinolinilo, hexahidro-2H-tieno[2,3-c]pirrolilo, hexahidro-2H-tieno[2,3-c]pirrol-1,1-dioxido-il, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, azaspiro[4,4] nonanilo, azabiciclo[3,2,1]octanilo, azaspiro[2,5]octanilo, azaspiro[2,4]heptanilo, 5-azaspiro[2,4]heptanilo, azaspiro[3,4]octanilo, 6-oxa-2-azaspiro [3,4]octanilo, 2-azaspiro[3,3] heptanilo, azaspiro[5,5]undecanilo, indolinilo e isoindolinilo. El grupo heterociclilo se puede enlazar al resto de un compuesto de la invención en un heteroátomo o un átomo de carbono.

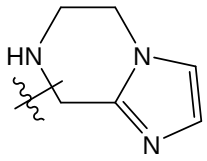
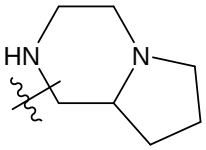
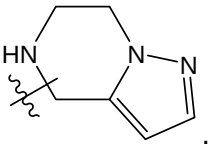
En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico de 8 a 11 miembros seleccionado de

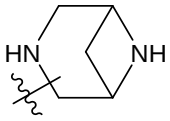
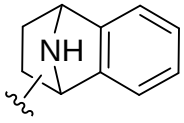


En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico fusionado, insaturado, no aromático de 9 a 10 miembros seleccionado de



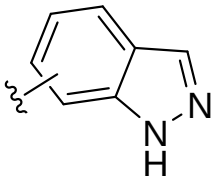
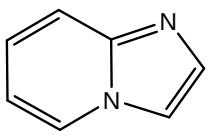
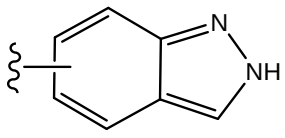
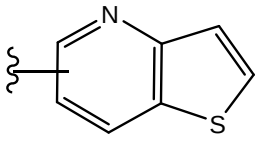
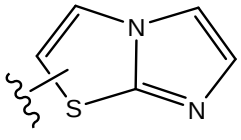
En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico no aromático fusionado de 9 a 11

miembros seleccionado entre  ,  y  .

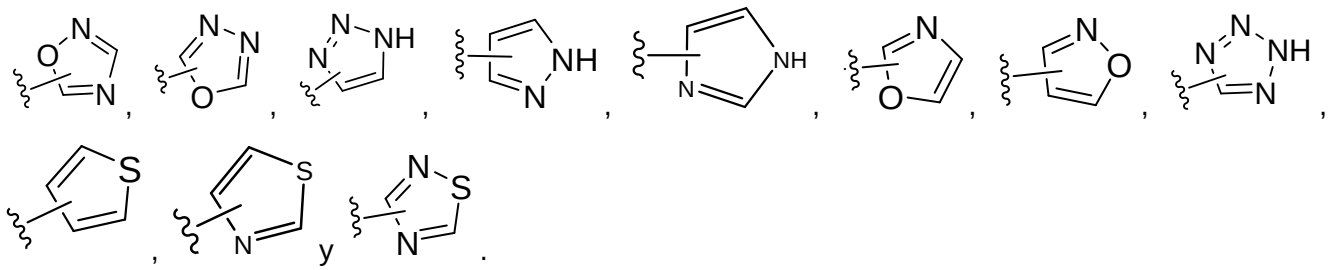
En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo bicíclico, saturado o insaturado, no aromático con puente de 7 a 11 miembros, y/o fusionado, tal como  o  .

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico aromático carbocíclico (todo carbono) que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo de 6 a 10 miembros incluyen fenilo y naftilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo.

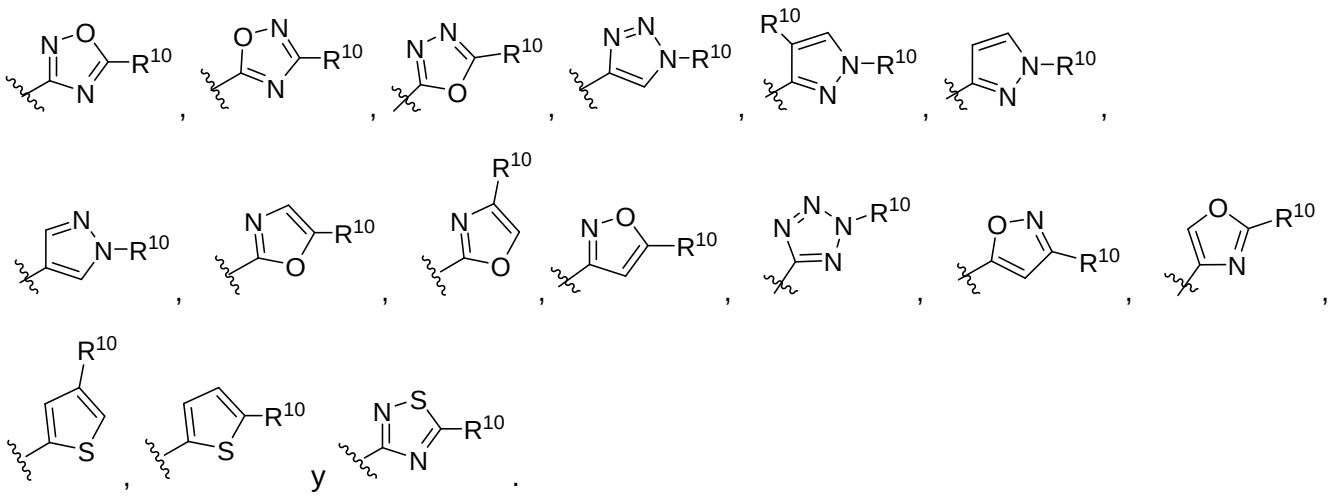
Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, y en donde N puede oxidarse (p. ej., N(O)) o cuaternizarse, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos de 5 a 6 miembros incluyen, de modo no taxativo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, y similares. En una modalidad, un heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. Los ejemplos de un heteroarilo de 5 miembros incluyen, de modo no taxativo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadizolilo, 1,2 ,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos de 8 a 10 miembros incluyen, de modo no taxativo, imidazoltiazolilo, imidazopiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indazolilo, 2H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, $2\lambda^2$-isoindolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, purinilo, tienopiridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos de 9 a 10 miembros incluyen, de modo no taxativo, imidazopiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, 2H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, $2\lambda^2$-isoindolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, purinilo, tienopiridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo.

En otra modalidad, un heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 8 a 9 miembros seleccionado entre  ,  ,  ,  y  .

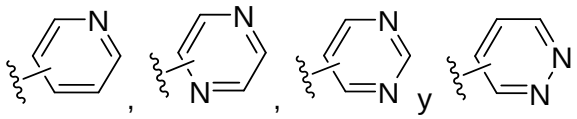
En una modalidad, un heteroarilo de 5 miembros se selecciona de



En una modalidad, un heteroarilo de 5 miembros se selecciona de



En una modalidad, un heteroarilo de 6 miembros se selecciona de



El término "sistema de anillos fusionados", tal como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, en donde las dos estructuras de anillo comparten dos átomos de anillo adyacentes. En una modalidad, un sistema de anillos fusionados tiene de 8 a 12 miembros de anillos.

El término "sistema de anillos con puente", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene un anillo de carbociclilo o heterociclilo en donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (puenteados) por uno o más (preferiblemente de uno a tres) átomos seleccionados de C, N, O y S. En una modalidad, un sistema de anillo con puente tiene de 6 a 8 miembros de anillo.

El término "sistema de anillos espiránico", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, en donde las dos estructuras de anillo tienen un átomo de anillo en común. En una modalidad, los sistemas de anillo espiránicos tienen de 5 a 8 miembros en el anillo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo de oxígeno de doble enlace (=O) de un grupo carbonilo (C=O).

En los casos donde un compuesto proporcionado en el presente documento sea suficientemente

básico o ácido para formar sales ácidas o básicas estables y no tóxicas, puede ser apropiada la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato o α-glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas, incluidas las sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, como una amina, con un ácido adecuado que proporcione un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir, de modo no taxativo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilo sustituido) aminas, tri(alquilo sustituido) aminas, alquenil aminas, dialquenil aminas, trialquenil aminas, alquenil aminas sustituidas, di(alquenilo sustituido) aminas, tri(alquenilo sustituido) aminas, cicloalquil aminas, di(cicloalquil) aminas, tri(cicloalquil) aminas, cicloalquil aminas sustituidas, cicloalquil amina disustituida, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituida, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas , heterocicloalquilaminas, diheterocicloalquilaminas, triheterocicloalquilaminas o mezclas de di- e tri-aminas donde al menos dos de los sustituyentes en la amina pueden ser diferentes y puede ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y similares. También se incluyen aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amínico, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitativos de aminas pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trimetamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina o N-etilpiperidina, y similares. Pueden ser útiles otros derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo, amidas de ácidos carboxílicos, incluidas carboxamidas, alquilcarboxamidas de cadena corta o dialquilcarboxamidas, y similares.

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente

documento, pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, cualquier estructura que no designe la estereoquímica debe entenderse como que abarca todos los diversos estereoisómeros (p. ej., diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o sustancialmente pura, así como sus mezclas (como una mezcla racémica, o una mezcla enantioméricamente enriquecida). Es bien conocido en la técnica cómo preparar dichas formas ópticamente activas (por ejemplo, resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral).

Cuando un estereoisómero particular de un compuesto se representa por nombre o estructura, la pureza estereoquímica de los compuestos es al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% o 99,9%. “Pureza estereoquímica” significa el porcentaje en peso del estereoisómero deseado en relación con el peso combinado de todos los estereoisómeros.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por su estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (p. ej., como en un par diastereomérico), debe entenderse que uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados están incluidos. Debe entenderse además que la pureza estereoisómera de los estereoisómeros nombrados o representados es al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% o 99,9%. La pureza estereoisómera es el porcentaje en peso de los estereoisómeros deseados abarcados por el nombre o la estructura en relación con el peso combinado de todos los estereoisómeros.

Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un enantiómero del compuesto en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de estos (como una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su correspondiente isómero óptico).

Cuando un compuesto descrito se nombra o representa por su estructura sin indicar la estereoquímica y, p. ej., el compuesto tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un estereoisómero en forma pura o sustancialmente pura, así como mezclas de estos (tales como mezclas de estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros en las que uno o más estereoisómeros están enriquecidos con respecto al(los) otro(s) estereoisómero(s)).

Los compuestos descritos pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo.

En una modalidad, la invención proporciona compuestos deuterados descritos en el presente documento, en los que cualquiera o más posiciones ocupadas por hidrógeno pueden incluir enriquecimiento con deuterio por encima de la abundancia natural de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio en una abundancia que es al menos 3340

veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015% (es decir, al menos 50,1% de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). En una modalidad, el hidrógeno está presente en todas las posiciones en su abundancia natural. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en el presente documento, pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan mezclas y tautómeros individuales separados.

II. COMPUESTOS DE LA DESCRIPCIÓN

Los compuestos de la presente descripción comprenden un resto de señalización de degradación (DSM) que puede unirse a una ligasa E3 (*p.ej.*, la proteína cereblon), un resto de unión o direccionamiento de Btk y, opcionalmente, un enlazador que enlace covalentemente el DSM al resto de unión o direccionamiento de Btk.

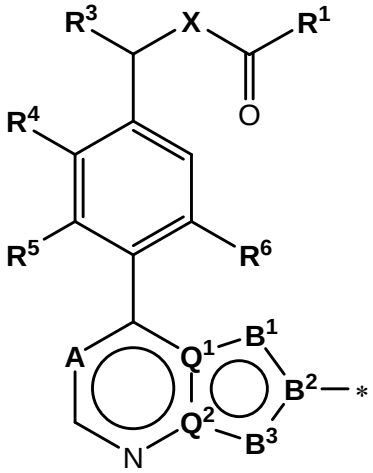
En una primera modalidad, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de Fórmula (A):

BTK—L—DSM (A) ,

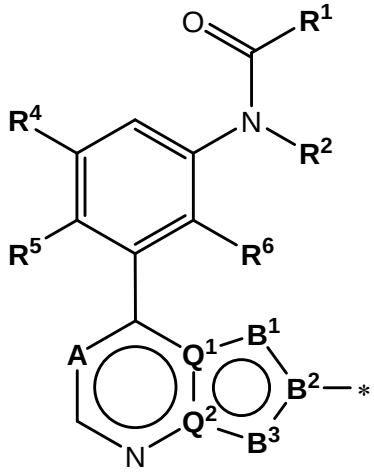
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las porciones BTK, L y DSM en la Fórmula (A) como se describe en la primera modalidad anterior. En algunas modalidades, las porciones de DSM, BTK y de enlace en la Fórmula (A) son como se describen a continuación.

A. RESTO DE UNIÓN O DIRECCIONAMIENTO DE BTK

En una segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento (representado por BTK en la fórmula (A)) está representado por la Fórmula (I) o Fórmula (II):



(I)



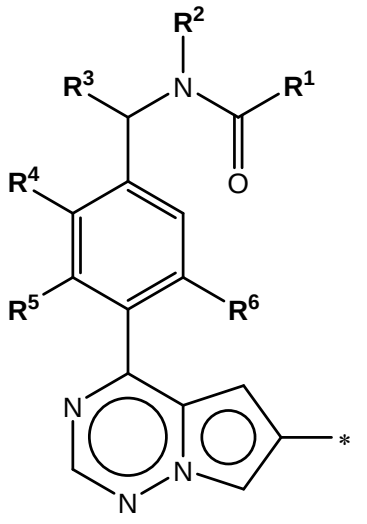
(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: (i) A es N, Q^1 es C y Q^2 es N; (ii) A es CH, Q^1 es C y Q^2 es C; (iii) A es CH, Q^1 es N y Q^2 es C; o (iv) A es CH, Q^1 es C y Q^2 es N; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

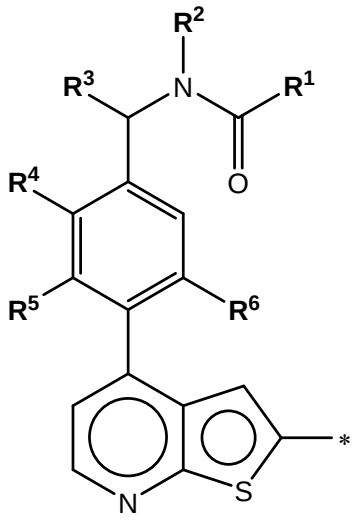
En una tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK está representado por la Fórmula (I) o Fórmula (II) en donde (i) B^1 es CH, B^2 es C y B^3 es CH; (ii) B^1 es CH, B^2 es C y B^3 es S; (iii) B^1 es N, B^2 es C y B^3 es CH; (iv) B^1 es CH, B^2 es C y B^3 es NR^8; (v) B^1 es N, B^2 es N, y B^3 es CH; o (vi) B^1 es CH, B^2 es N y B^3 es N; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera o segunda modalidad.

En una cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK está representado por la fórmula (I) o la fórmula (II) en donde X es NR^2; y en donde las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda o tercera modalidad.

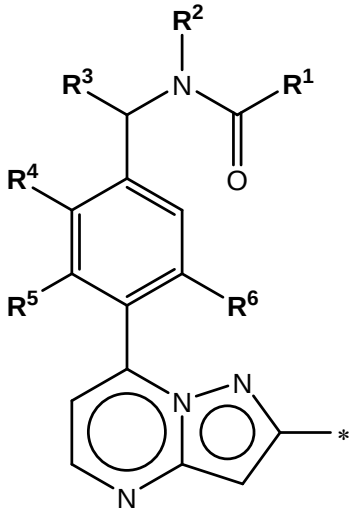
En una quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, BTK en la fórmula (A) es un resto de unión a Btk o un resto de direccionamiento representado por una de las siguientes fórmulas:



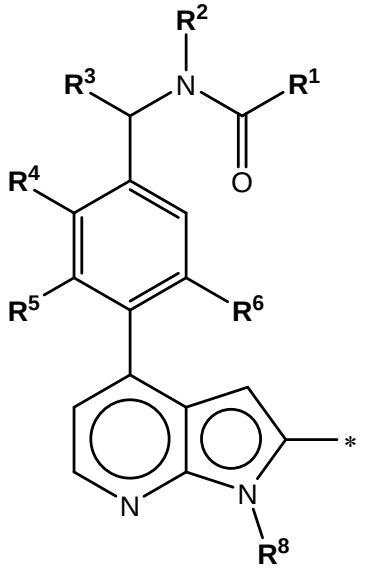
(IA)



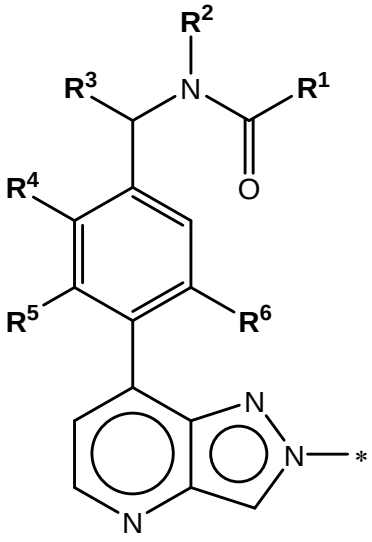
(IB)



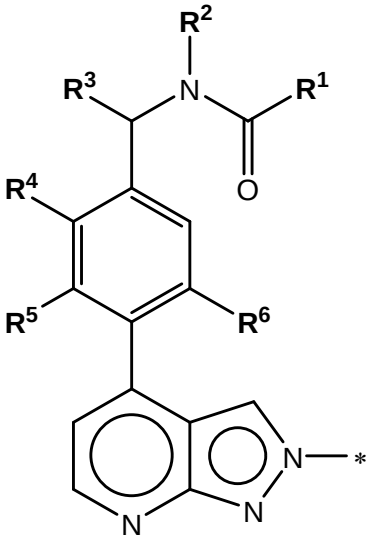
(IC)



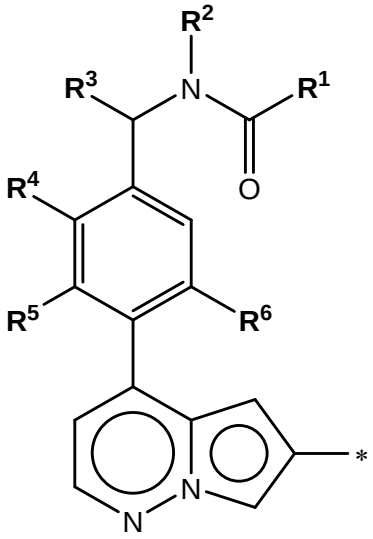
(ID)



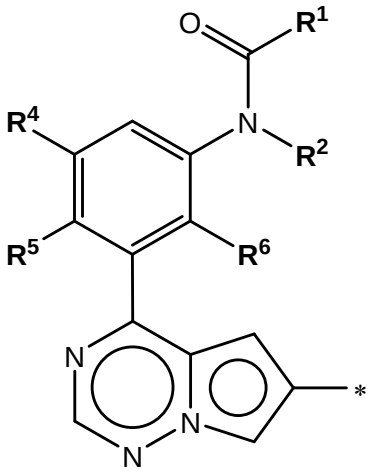
(IE)



(IF)



, y



,

(IG) (IIA)

y en donde las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, BTK en la fórmula (A) es un resto de unión a Btk representado por la fórmula (IA) o (IC); y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 se selecciona de un alquilo C_{1-6}, carbociclilo monocíclico o bicíclico de 3-6 miembros, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; en donde el alquilo C_{1-6}, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} monocíclico o bicíclico, heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros representado por R^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{10}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta modalidad.

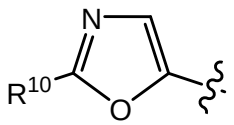
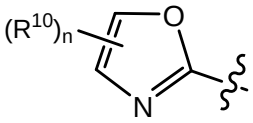
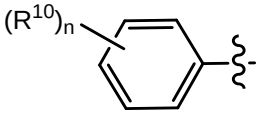
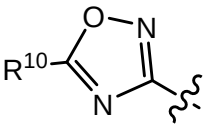
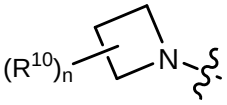
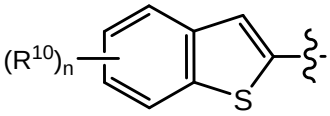
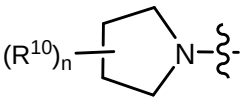
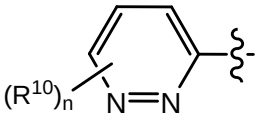
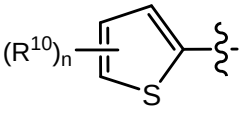
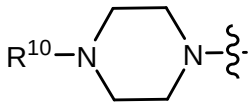
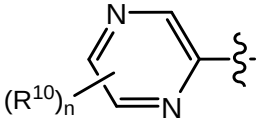
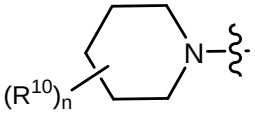
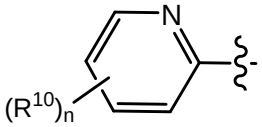
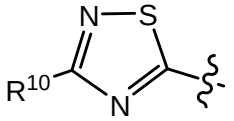
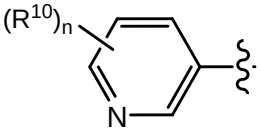
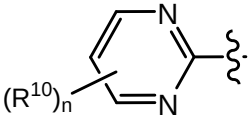
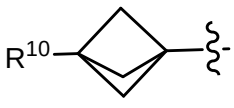
En una octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 es heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

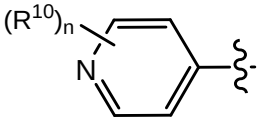
En una novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK

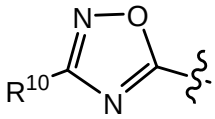
en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 se selecciona de metilo, butilo, pentilo, fenilo, biciclo[1,1.1]pentanilo, azetidinilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, peridinilo, piperazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piridazinilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o tres R^{10}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

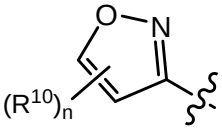
En una décima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 se selecciona de metilo, butilo, pentilo, fenilo, biciclo[1,1.1]pentanilo, azetidinilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piridazinilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o tres R^{10}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

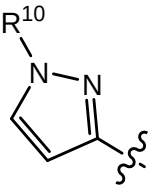
En una undécima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

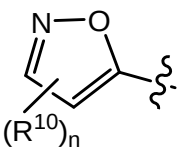

(C1),

(C2),

(C3),

(C4),

(C5),

(C6),

(C7),

(C8),

(C9),

(C10),

(C11),

(C12),

(C13),

(C14),

(C15),

(C16),

(C17),

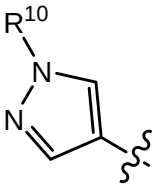

(C18)

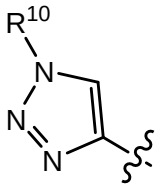

(C19)


(C22)


(C23)

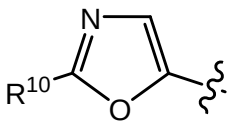

(C24)

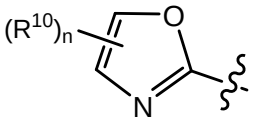

(C25)

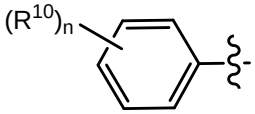

(C26)

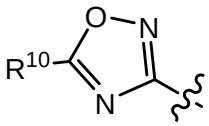
o en donde n representa un número entero que varía de 0 a 3; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

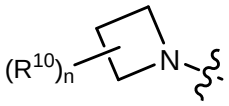
En una duodécima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

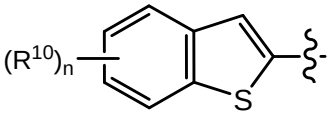

(C1)

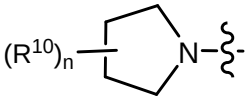

(C2)

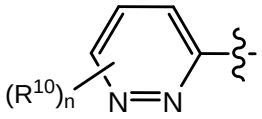

(C3)

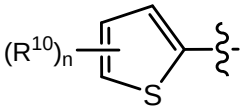

(C4)

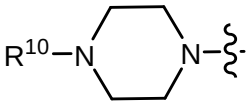

(C5)

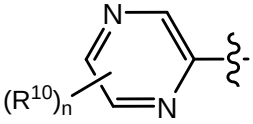

(C6)

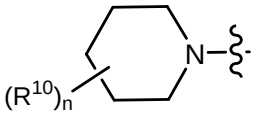

(C7)

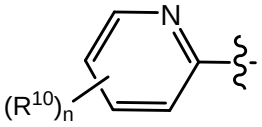

(C8)

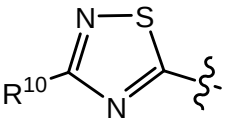

(C9)

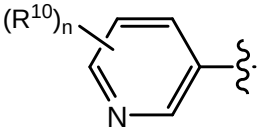

(C10)

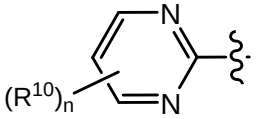

(C11)

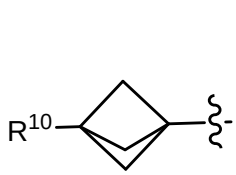

(C12)

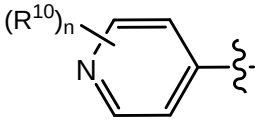

(C13)

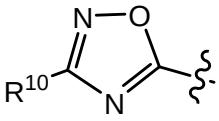

(C14)

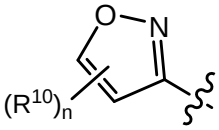

(C15)

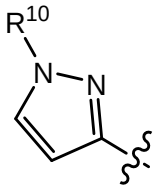

(C16)


(C17)


(C18)


(C19)


(C22)

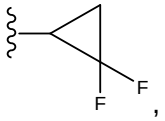
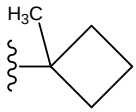

(C23)

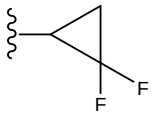
en donde: n representa un número entero que varía de 0 a 3, con la condición de que no se supere una valencia máxima de R^1; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima modalidad.

En una decimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde: R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo C_{1-6} y carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} y el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros representados por R^{10} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{15}; o alternativamente, dos R^{10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un carbociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4 , 5, o 6) R^{15}; R^{10a}, para cada aparición, es H o alquilo C_{1-6} ; R^{15}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^{15a}$, y carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros; en donde el alquilo C_{1-6} y el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros representado por R^{15} están opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{15a}; y^{R15a} se selecciona de H, halógeno y alquilo$_{C1-6}$ opcionalmente sustituido con al menos un (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) halógeno; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima undécima o duodécima modalidad.

En una decimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde: R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{15}, o alternativamente dos R^{10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un carbociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o tres R^{15}; R^{10a}, para cada aparición, es H o alquilo C_{1-6} ; R^{15}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^{15a}$y cicloalquilo C_{3-6}; en donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} representado por R^{15} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{15a}; y R^{15a} se selecciona de H, halógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda,

tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima modalidad.

En una decimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde: R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de Cl, F, - CH_3, -CF_3, -CH_2–CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CHF_2, -$C(CH_3)F_2$, -CH_2–CF_3, -CH_2– $C(CH_3)_3$, -OCH_3, -$C(CH_3)_3$, -O–$CH(CH_3)_2$, -O–$C(CH_3)_3$, -O–CH_2–$C(CH_3)_3$, -$C(CH_3)_2OH$, -ciclopropil–CF_3, -CH_2–ciclopropil–CF_3,  ,  y -$S(O)_2$–CH_3; o alternativamente dos R^{10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un ciclohexano; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena décima, undécima o duodécima modalidad.

En una decimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde: R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de Cl, F, - CH_3, -CF_3, -CH_2–CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CHF_2, -$C(CH_3)F_2$, -CH_2–CF_3, -CH_2– $C(CH_3)_3$, -OCH_3, -$C(CH_3)_3$, -O–$CH(CH_3)_2$, -O–$C(CH_3)_3$, -O–CH_2–$C(CH_3)_3$, -$C(CH_3)_2OH$, -ciclopropil–CF_3, -CH_2–ciclopropil–CF_3,  , y -$S(O)_2$–CH_3; o alternativamente dos^{R10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un ciclohexano; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena décima, undécima o duodécima modalidad.

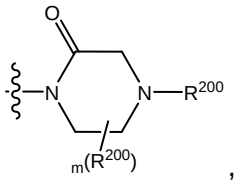
En una decimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^2 es H o alquilo $C_{1\text{-}3}$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad.

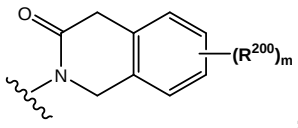
En una decimoctava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o

(IIA), en donde R^2 es H; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta modalidad.

En una decimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) se representa por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^1 y R^2, tomados junto con sus átomos intermedios, forman el Anillo B que se selecciona de heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y heterociclilo bicíclico de 9 a 10 miembros; en donde el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{200}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta modalidad.

En una vigésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimosexta modalidad, el Anillo B se representa mediante la siguiente fórmula:



, o


,

en donde m es 0, 1, 2 o 3; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la decimonovena modalidad.

En una vigesimoprimera modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimosexta o decimoséptima modalidad, R^{200} es halo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la decimonovena o vigésima modalidad.

En una vigesimosegunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I) (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde X es O; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una vigesimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimonovena modalidad, R^1 es un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10}; y en donde las definiciones para las otras variables son como se definen en la vigesimosegunda modalidad.

En una vigesimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimonovena modalidad, R^1 es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o tres R^{10}; y

en donde las definiciones para las otras variables son como se definen en la vigesimosegunda modalidad.

En una vigesimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimonovena, vigésima o vigésima primera modalidad, R^{10} para cada aparición, es independientemente $-OR^{10a}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos; y R^{10a} es alquilo C_{1-6} ; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la vigesimosegunda, vigesimotercera o vigesimocuarta modalidad.

En una vigesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la decimonovena, vigésima o vigésima primera modalidad, R^{10} se selecciona de $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2–CF_3$ y $-O–C(CH_3)_3$; y en donde las definiciones para las otras variables son como se definen en la vigesimosegunda, vigesimotercera o vigesimocuarta modalidad.

En una vigesimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad.

En una vigesimoctava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^3 es H; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad.

En una vigesimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}, halógeno y $-OR^{4a}$; y R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera,

vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima o vigesimoctava modalidad.

En una trigésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}; halógeno y $-OR^{4a}$; y R^{4a} es alquilo C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima o vigesimoctava modalidad.

En una trigésimo primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^4 se selecciona de H, F, Cl, $-CH_3$, $CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena o trigésima modalidad.

En una trigésima segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^3 y R^4 junto con sus átomos intermedios forman el Anillo D que es un heterociclilo monocíclico de 7 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado de N y O, y el anillo D está opcionalmente sustituido con R^{300}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad.

En una trigésimo tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde el Anillo D es oxepano o azepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con R^{300}; y R^{300} es alquilo C_{1-6}, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, o heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima,

undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad.

En una trigésimo cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^5 es H, alquilo C_{1-4}o halógeno; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda o trigésimo tercera modalidad.

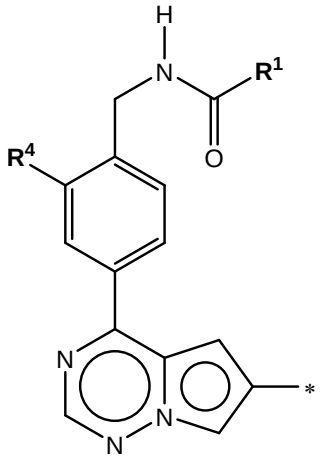
En una trigésimo quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^5 es H; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda o trigesimotercera modalidad.

En una trigésimo sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^6 es H, alquilo C_{1-4}o halógeno; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda, trigésimo tercera, trigésimo cuarta o trigésimo quinta modalidad.

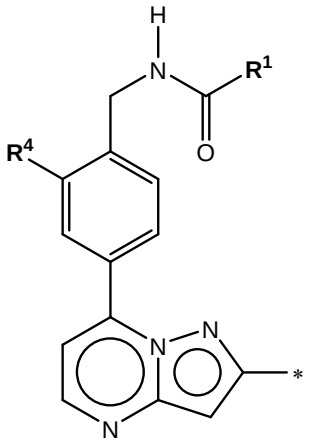
En una trigésimo séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IIA), en donde R^6 es H, $-CH_3$ o F; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima,

undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésimo primera, trigésimo segunda, trigésimo tercera, trigésimo cuarta o trigésimo quinta modalidad.

En una trigesim octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la Fórmula (III) o Fórmula (IV):



(III)



(IV) ,

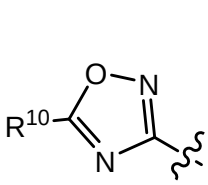
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde: R^1 es fenilo, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{10}; R^{10}, para cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-6} y el C_{3-6} cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{15}, o alternativamente dos R^{10}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un carbociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{15}; R^{10a}, para cada aparición, es H o alquilo C_{1-6}; R^{15}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^{15a}$y cicloalquilo C_{3-6}; en donde el alquilo C_{1-6} y el cicloalquilo C_{3-6} representado por R^{15} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{15a}; R^{15a} se selecciona de H, halógeno y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

En una trigésimo novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV), en donde R^1 es fenilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{10}; y las definiciones para las otras variables son

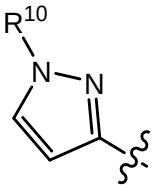
como se definen en la trigésimo octava modalidad.

En una cuadragésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV), en donde R^1 es fenilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirazolilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{10}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigésimo octava modalidad.

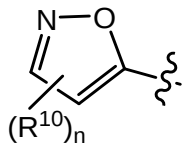
En una cuadragésimo primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la Fórmula (III) o Fórmula (IV), en donde R^1 está representado por la siguiente fórmula:


(C4)

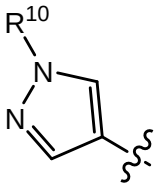
,


(C23)

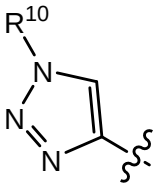
,


(C24)

,


(C25)

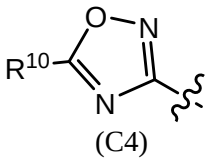
o


(C26)

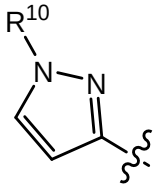
,

en donde R^{10} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y n es 0 o 1; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigesimo octava modalidad.

En una cuadragésimo segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la Fórmula (III) o Fórmula (IV), en donde R^1 está representado por la siguiente fórmula:


(C4)

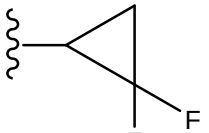
, o


(C23)

,

en donde R^{10} es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigésimo octava modalidad.

En una cuadragésimo tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV), en



donde R^{10} es $-C(CH_3)_3$ o ; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigesimo octava, trigésimo novena, cuadragésima, cuadragésimo primera o cuadragésimo segunda modalidad.

En una cuadragésimo cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV), en donde R^4 es alquilo C_{1-3} o halógeno; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigésimo octava, trigésimo novena, cuadragésima, cuadragésimo primera, cuadragésimo segunda o cuadragesimo o tercera modalidad.

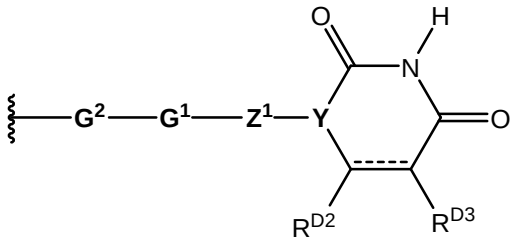
En una cuadragésimo quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el resto de unión a Btk o el resto de direccionamiento BTK en la fórmula (A) está representado por la fórmula (III) o la fórmula (IV), en donde R^4 es $-CH_3$ o F; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la trigésimo octava, trigésimo novena, cuadragésima, cuadragésimo primera, cuadragésimo segunda, cuadragésimo tercera o cuadragésimo cuarta modalidad.

B. RESTO DE SEÑALIZACIÓN DE DEGRADACIÓN (DSM)

El resto de señalización de degradación (DSM) en los compuestos de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede ser un resto adecuado que se une a una ubiquitina ligasa E3 (*p. ej.*, la proteína cereblon), por ejemplo, una unión de ubiquitina ligasa E3 o degron o el resto de direccionamiento descrito en WO2020/210630 titulado "Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos"; WO2020/181232 titulado "Heterocyclic Compounds for Medical Treatment"; WO2020/132561 titulado “Targeted Protein Degradation”; WO2019/204354 titulado “Spirocyclic Compounds”; WO2019/099868 titulado “Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation”; WO2018/237026 titulado “N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation”; WO2017/197051 titulado “Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation”; WO2017/197055 titulado “Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation”; WO2017/197036 titulado “Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation”; WO2017/197046 titulado “C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation”; y WO2017/197056 titulado “Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation”. Otros restos de señalización de degradación o restos de direccionamiento o unión de ubiquitina ligasa E3 que se puede usar son los descritos en WO2015/160845; WO2016/105518; WO2016/118666; WO2016/149668; WO2016/197032; WO2016/197114; WO2017/007612; WO2017/011371; WO2017/011590; WO2017/030814; WO2017/046036; WO2017/176708; WO2017/176957;

WO2017/180417; WO2018/053354; WO2018/071606; WO2018/102067; WO2018/102725; WO2018/118598; WO2018/119357; WO2018/119441; WO2018/119448; WO2018/140809; WO2018/144649; WO2018/119448; WO2018/226542; WO2019/023553, WO2019/195201, WO2019/199816, y WO2019/099926. Las indicaciones completas de las publicaciones PCT mencionadas anteriormente se incorporan en el presente documento como referencia.

En una cuadragesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D):



(D)

,

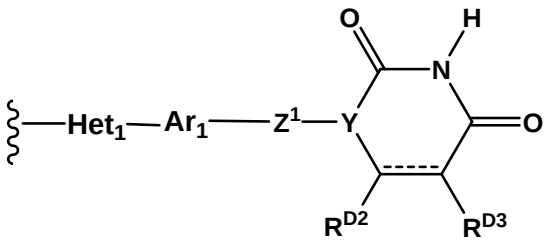
en donde:  representa un enlace al enlazador L; ----- representa un doble enlace opcional; Y es CR^{D1} o N; Z^1 se selecciona del enlace, $-NR^{D6}-$, -O-, $-CH_{2}-$, ☐–C(O)–CH_2–‡, *-C_{1-8} alquil-NR^{D6}-‡, *-NR^{D6}-C_{1-8} alquilo-‡; en donde ☐– representa un enlace a G^1, y ‡– representa un enlace a Y; G^1 se selecciona de enlace, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico o tricíclico de 9 a 14 miembros; en donde el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, el heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros y el heterociclilo bicíclico o tricíclico de 9 a 14 miembros representados por G^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{D4}; G^2 se selecciona del enlace, $-NR^{D6}-$, -C(O)-, ☐–NR^{D6}–alquilo C_{1-4}–‡, ☐–NR^{D6}–alquilo C_{1-4}–O-‡, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, Het, *-NR^{D6}-Het-‡, y *-Het-C_{1-4} alquilo–‡; en donde ☐– representa un enlace al enlazador L, y ‡ –representa un enlace a G^1; y en donde el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y Het representado por G^2 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{D5}; Het es heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros o heterociclilo bicíclico de 9 a 11 miembros; R^{D1}, R^{D2} y R^{D3} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; o alternativamente, R^{D1} y R^{D3}, tomados junto con sus átomos intermedios cuando el doble enlace opcional no está presente, forman un carbociclilo de 4 a 6 miembros; R^{D4} es, en cada aparición, seleccionado independientemente entre H, halógeno, oxo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, y alcoxi C_{1-4}; o alternativamente dos R^{D4}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; y R^{D5} es, en cada aparición, seleccionado independientemente entre H, halógeno, OH, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; o alternativamente dos R^{D5}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un

carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; R^{D6} es H o alquilo C_{1-3}, con la condición de que al menos uno de Z^1, G^1 y G^2 no sea un enlace; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésimo primera, trigesimosegunda, trigésimo tercera, trigésimo cuarta, trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima, trigésimo octava, trigésimo novena, cuadragésima, cuadragésimo primera, cuadragésimo segunda, cuadragésimo tercera, cuadragésimo cuarta, o cuadragésimo quinta modalidad.

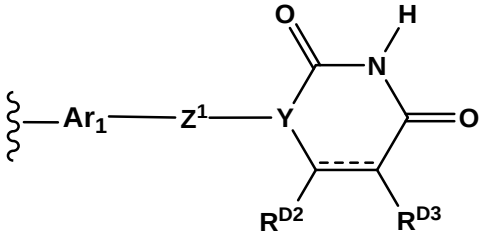
En una cuadragésimo séptima modalidad de la descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de la degradación de fórmula (D), en donde Y es CR^{D1} o N; Z^1 se selecciona del enlace, -NR^{D6}-, -O-, -CH_2-, ☐–C(O)–CH_2–‡, *-C_{1-8} alquil-NR^{D6}-‡, *-NR^{D6}-C_{1-8} alquilo-‡; en donde ☐–representa un enlace a G^1, y ‡– representa un enlace a Y; G^1 se selecciona de enlace, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heterociclilo bicíclico de 9 a 11 miembros; en donde el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, el heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros y el heterociclilo bicíclico de 9 a 11 miembros representados por G^1 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p.ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{D4}; G^2 se selecciona del enlace, -NR^{D6}-, -C(O)-, ☐–NR^{D6}–alquilo C_{1-4}–‡, ☐–NR^{D6}–alquilo C_{1-4}–O-‡, carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, Het, *-NR^{D6}-Het-‡, y *-Het-C_{1-4} alquilo–‡; en donde ☐– representa un enlace al enlazador L, y ‡– representa un enlace a G^1; y en donde el carbociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros y Het representado por G^2 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (*p. ej.*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6) R^{D5}; Het es heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros o heterociclilo bicíclico de 9 a 11 miembros; R^{D1}, R^{D2} y R^{D3} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; o alternativamente, R^{D1} y R^{D3}, tomados junto con sus átomos intermedios cuando el doble enlace opcional no está presente, forman un carbociclilo de 4 a 6 miembros; R^{D4} es, en cada aparición, seleccionado independientemente entre H, halógeno, oxo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, y alcoxi C_{1-4}; o alternativamente dos R^{D4}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; y R^{D5} es, en cada aparición, seleccionado independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; o alternativamente dos R^{D5}, tomados junto con sus átomos intermedios, forman un carbociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros; R^{D6} es H o alquilo C_{1-3}, con la condición de que al menos uno de Z^1, G^1 y G^2 no sea un enlace; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima,

decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimoprimera, trigesimosegunda, trigésimo tercera, trigésimo cuarta, trigésimo quinta, trigésimo sexta, trigésimo séptima, trigésimo octava, trigésimo novena, cuadragésima, cuadragésimo primera, cuadragésimo segunda, cuadragésimo tercera, cuadragésimo cuarta, cuadragésimo quinta o cuadragesimosexta modalidad.

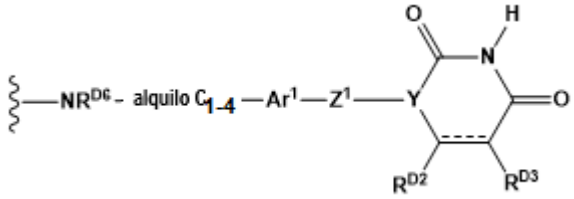
En una cuadragésimo octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV):



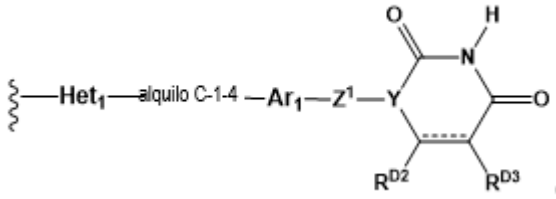
(D-I),



(D-II),

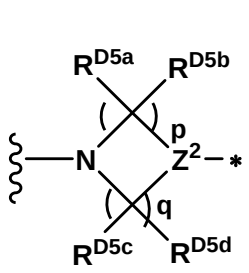


(D-III), o

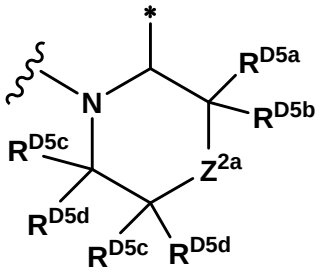


(D-IV),

en donde: Het_1 está representado por la siguiente fórmula:



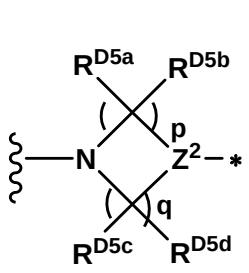
, o



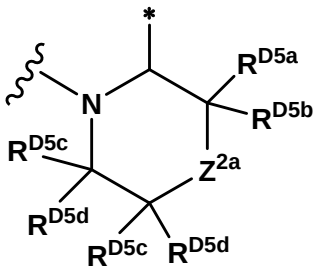
,

en donde * indica el punto de conexión a Ar_1 en la fórmula (D-I) o el grupo alquilo C_{1-4} en la fórmula (D-IV); p es 1 o 2; q es 1, 2 o 3; Z^2 es CH o N; Z^{2a} es CH_2 o O; R^{D5a} y R^{D5b}, para cada aparición, son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4}, halógeno, OH o alcoxi C_{1-4}; o R^{D5a} y R^{D5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos de un cicloalquilo C_{3-6}; R^{D5c} y R^{D5d}, para cada aparición, son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4}, halógeno, OH o alcoxi C_{1-4}; o R^{D5a} y R^{D5c} juntos forman $–(CH_2)_t$-; t es 1, 2 o 3; Ar_1 es fenilo, fenilo fusionado con heterociclilo de 5 a 7 miembros, naftalenilo fusionado con heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, fenilo fusionado con heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{D4}; Z^1 es un enlace, NR^{D6}, o O; y R^{D6} es H o alquilo C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimosexta modalidad.

En una cuadragésimo novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Het_1está representado por la siguiente fórmula:



, o



,

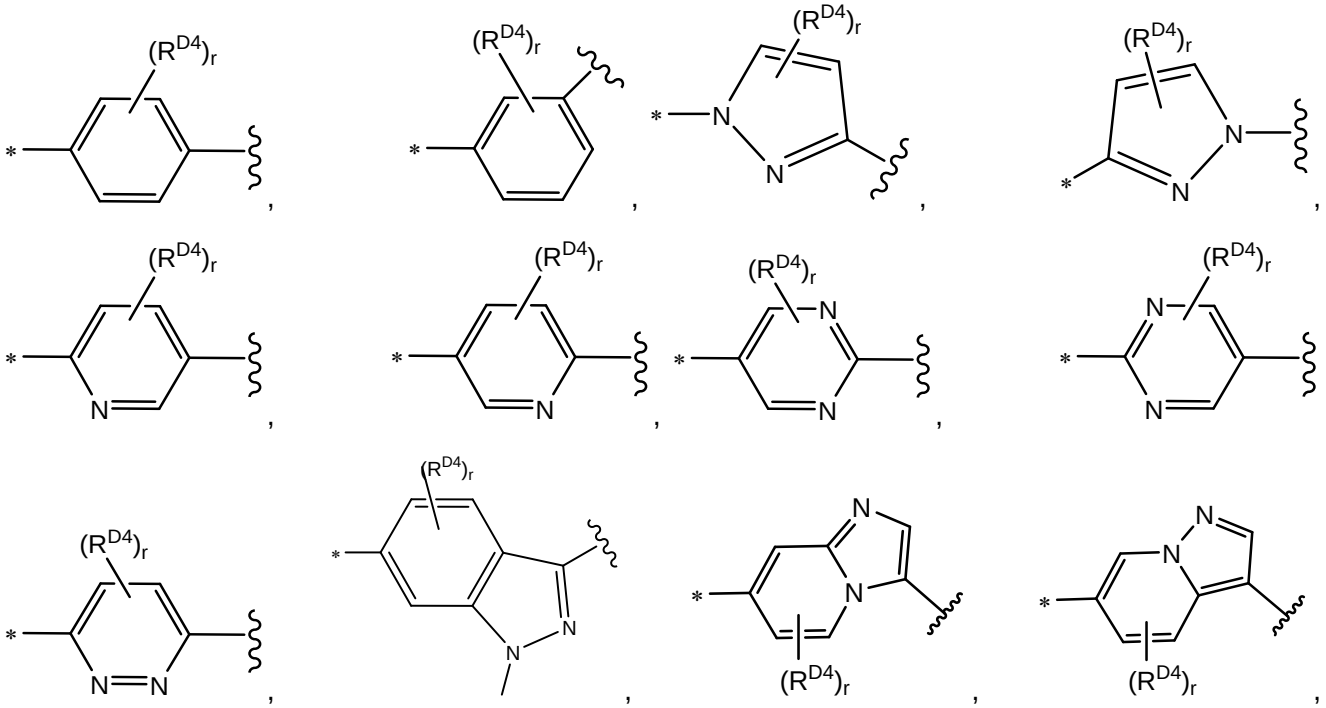
en donde * indica el punto de conexión a Ar_1; p es 1 o 2; q es 1, 2 o 3; Z^2 es CH o N; Z^{2a} es CH_2 o O; R^{D5a} y R^{D5b}, para cada aparición, son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} o halógeno; o R^{D5a}y R^{D5b} junto con el átomo de carbono al que están unidos de un cicloalquilo C_{3-6}; R^{D5c} y R^{D5d}, para cada aparición, son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} o halógeno; o R^{D5a} y R^{D5c} juntos forman $–(CH_2)_t$-; t es 1, 2 o 3; Ar_1 es fenilo, fenilo fusionado con heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, en donde el fenilo, fenilo fusionado con heterociclilo de 5 a 7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{D4};

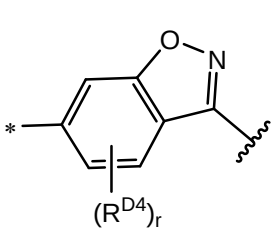
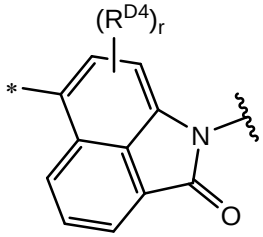
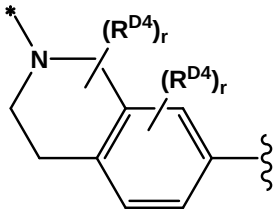
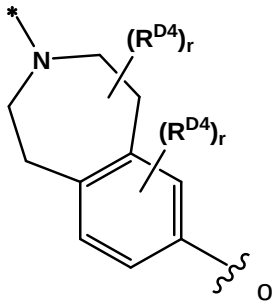
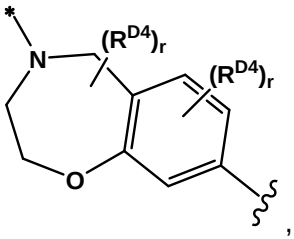
Z^1 es un enlace, NR^{D6}, o O; y R^{D6} es H o alquilo C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimosexta modalidad.

En una quincuagésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Ar_1 es fenilo, pirazolo, pirazolo-piridinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzoisoxazolilo, benzo[*cd*]indol-2(1*H*-onil, imidazopiridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{D4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragésima octava o cuadragésimo novena modalidad.

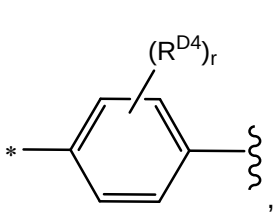
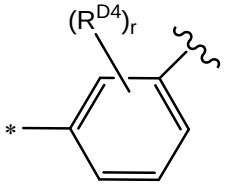
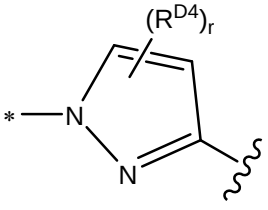
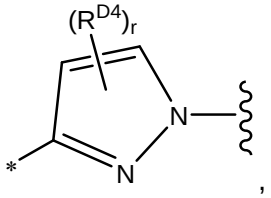
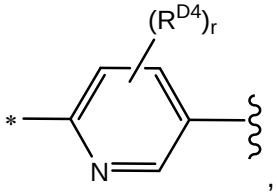
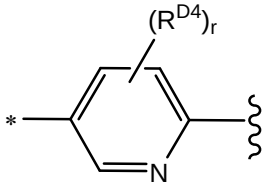
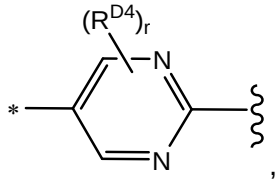
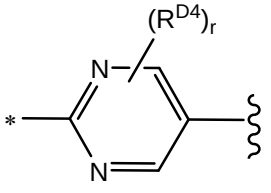
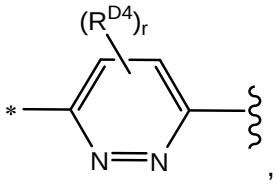
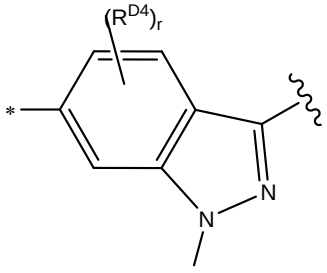
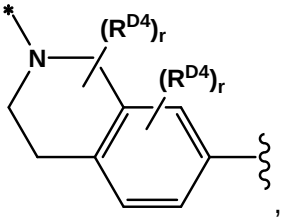
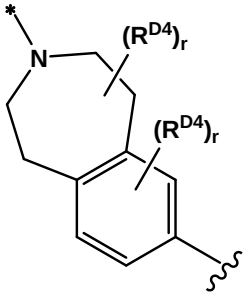
En una quincuagésimo primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Ar_1 es fenilo, pirazol, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{D4}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava o cuadragésimo novena modalidad.

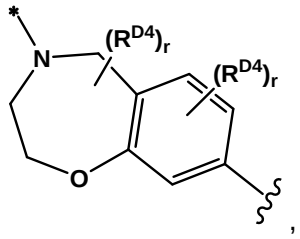
En una quincuagésimo segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Ar_1está representado por la siguiente fórmula:




,

,

,

o

,

en donde: * representa un enlace a Het_1;  representa un enlace a Z^1; R^{D4}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno y alcoxi C_{1-4}; y r es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava modalidad En una quincuagésimo tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Ar_1 está representado por la siguiente fórmula:


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

o



en donde: * — representa un enlace a Het_1;  representa un enlace a Z^1; R^{D4}, para cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, halógeno y alcoxi C_{1-4}; y r es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava o cuadragésimo novena modalidad.

En una quincuagésimo cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde R^{D4}, para cada aparición, se selecciona independientemente de $-CH_3$, F, Cl, CF_3y $-OCH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la quincuagésimo segunda o quincuagésimo tercera modalidad.

En una quincuagésimo quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde: (i) p es 1 y q es 1; (ii) p es 2 y q es 2; o (iii) p es 1 y q es 3; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagésimo segunda, quincuagésimo tercera o quincuagésimo cuarta modalidad.

En una quincuagésimo sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Het_1 es azetidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azabiciclo[3,2,1]octano, o azaspiro[2,5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3}, halógeno, OH y alcoxi C_{1-3} o dos de los sustituyentes junto con el átomo de carbono del que están enlazados forman un cicloalquilo C_{3-6}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagesimo primera, quincuagesimo segunda, quincuagesimo tercera o quincuagesimo cuarta modalidad.

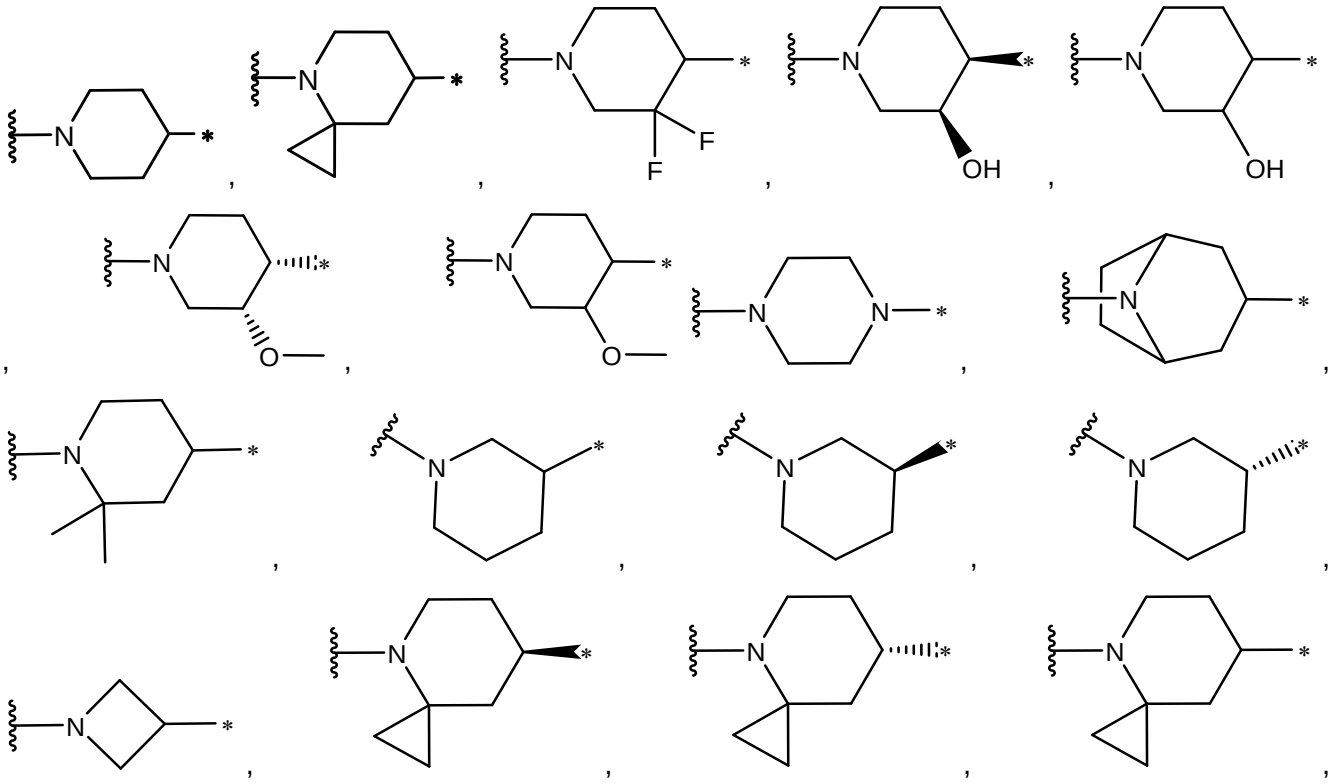
En una quincuagesimo séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Het_1 es azetidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azabiciclo[3,2,1]octano, o azaspiro[2,5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-}

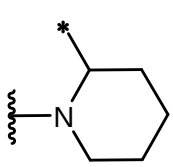
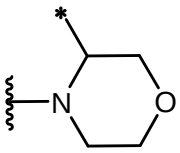
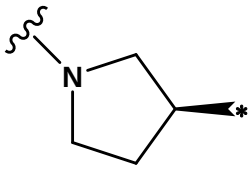
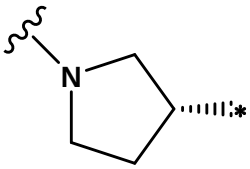
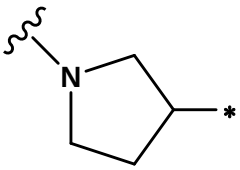
$_3$, y halógeno, o dos de los sustituyentes junto con el átomo de carbono del que están enlazados forman un cicloalquilo C_{3-6}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagésimo segunda, quincuagésimo tercera o quincuagésimo cuarta modalidad.

En una quincuagésimo octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde el sustituyente se selecciona independientemente de -CH_3, F, Cl, OH y -OCH_3; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la quincuagésimo sexta o quincuagésimo séptima modalidad.

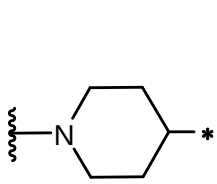
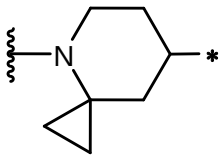
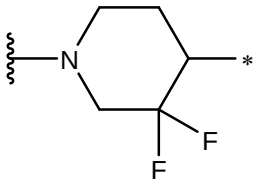
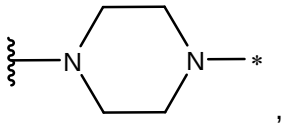
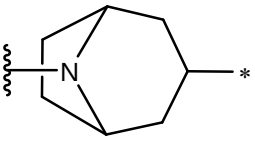
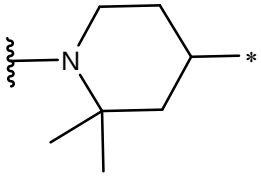
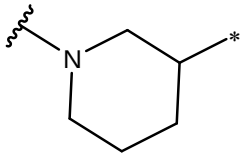
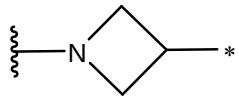
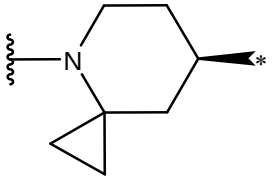
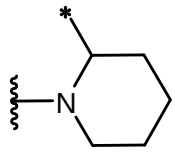
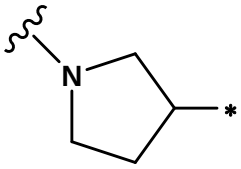
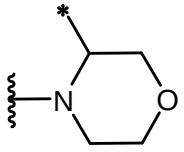
En una quincuagésimo novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (DI), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde el sustituyente se selecciona independientemente de -CH_3, F, y Cl; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la quincuagésimo sexta o quincuagésimo séptima modalidad.

En una septuagésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Het_1está representado por la siguiente fórmula:







o  ; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagésimo segunda, quincuagésimo tercera o quincuagésimo cuarta modalidad

En una septuagésimo primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde Het_1está representado por la siguiente fórmula:











o  ,  ; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagésimo segunda, quincuagésimo tercera o quincuagésimo cuarta modalidad

En una septuagésimo segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3} son cada uno independientemente H o $–CH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimosexta, cuadragésimo séptima, cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagésimo segunda, quincuagésimo tercera, quincuagésimo cuarta, quincuagésimo quinta, quincuagésimo sexta, quincuagésimo séptima, quincuagésimo octava, quincuagésimo novena, sextuagésima, o sextuagésimo primera modalidad.

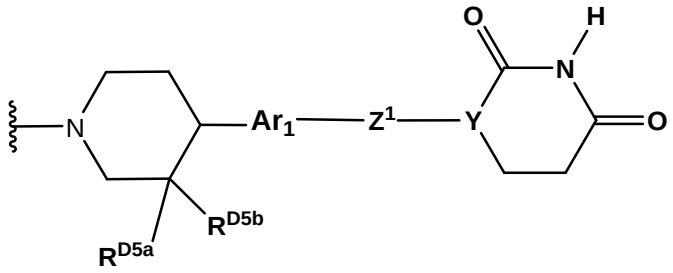
En una sextuagésimo tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3} son H; y las

definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimosegunda modalidad.

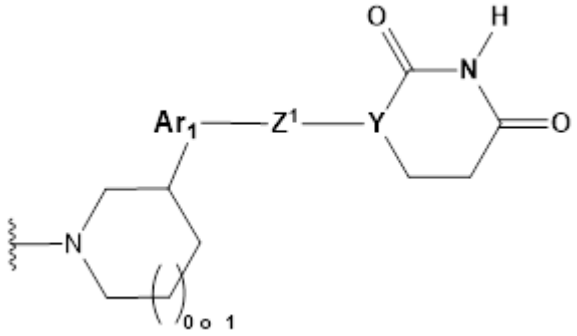
En una sextuagesimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde R^{D6}, es H o $–CH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimosexta, cuadragesimoséptima, cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimoprimera, quincuagesimosegunda, quincuagesimotercera, quincuagesimocuarta, quincuagesimoquinta, quincuagesimosexta, quincuagesimoséptima, quincuagesimoctava, quincuagesimonovena, sextuagésima, sextuagesimoprimera, sextuagesimosegunda o sextuagesimotercera modalidad.

En una quincuagesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV), en donde R^{D6} es H; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimocuarta modalidad.

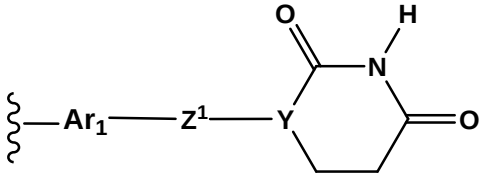
En una sextuagesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1-1), (D-IA3), (D -IIA), (D-IIIA) o (D-IVA):



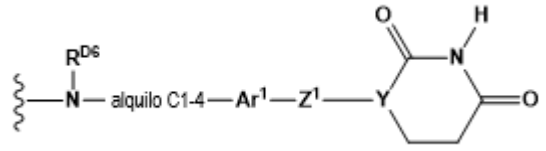
(D-IA1-1),



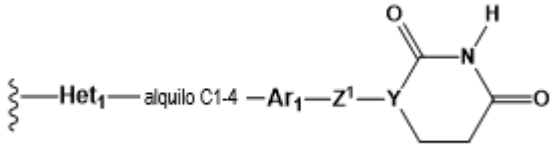
(D-IA3),



(D-IIA),



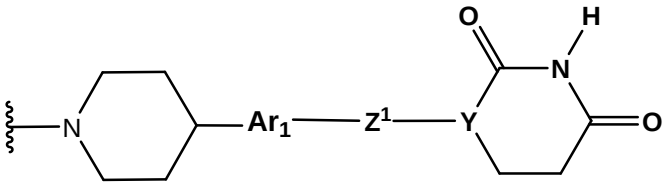
(D-IIIA), o



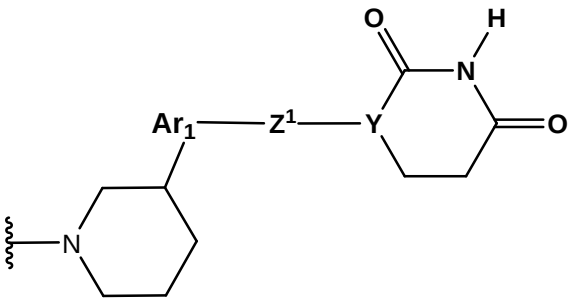
(D-IVA),

en donde: Ar^1 es fenilo, pirazol, pirazolo-piridinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzoisoxazolilo, benzo[*cd*]indol-2(1*H*)-onil, imidazo-piridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-3}; Z^1 es un enlace, NH o O; R^{D5a} y R^{D5b} son cada uno independientemente H, OH, F o $-OCH_3$; R^{D6} es H o CH_3; Het_1 es piperidina, piperazina o pirrolidina, y Y es CH, $C(CH_3)$ o –N-; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimosexta modalidad.

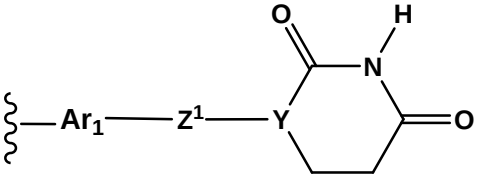
En una sextuagesimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA2), (D-IIA), o (D-IVA):



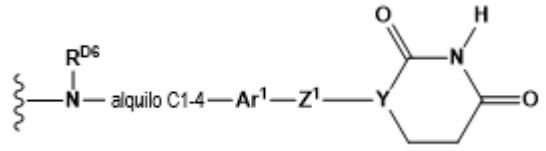
(D-IA1),



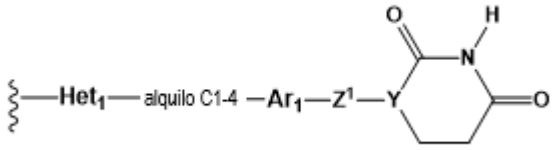
(D-IA2),



(D-IIA), o



(D-IIIA),



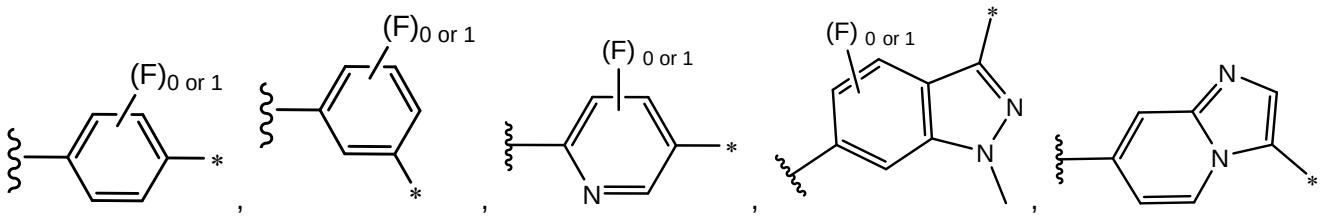
(D-IVA),

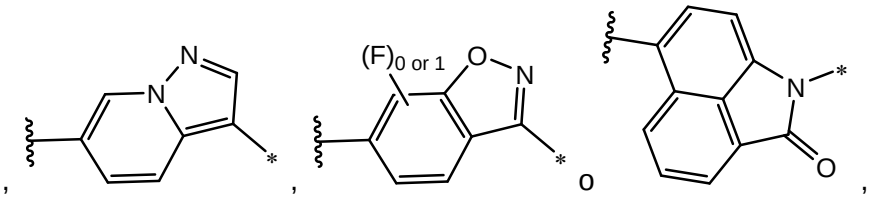
en donde: Ar^1 es fenilo, pirazol, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos; Z^1 es un enlace, NH o O; R^{D6} es H o CH_3; Het_1 es piperidina, piperazina o pirrolidina, y Y es CH, $C(CH_3)$ o –N-; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la cuadragesimoséptima modalidad.

En una sextuagesimoctava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Ar^1 es fenilo, pirazolo-piridinilo, piridinilo, benzoisoxazolilo, benzo[*cd*indol-2(1*H*)-onil, imidazo-piridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-3}; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimosexta o sextuagesimoséptima modalidad.

En una sextuagesimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Ar^1 es fenilo o indazolilo; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimosexta o sextuagesimoséptima modalidad.

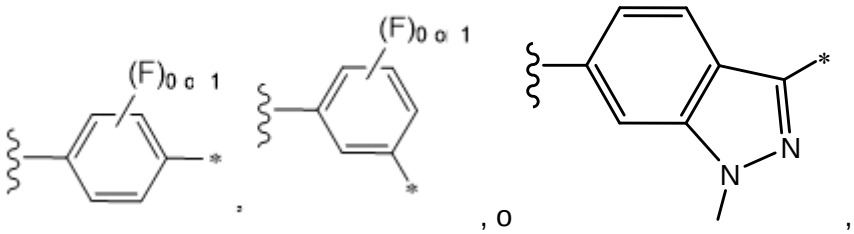
En una septuagésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Ar^1 se representa por la siguiente fórmula:





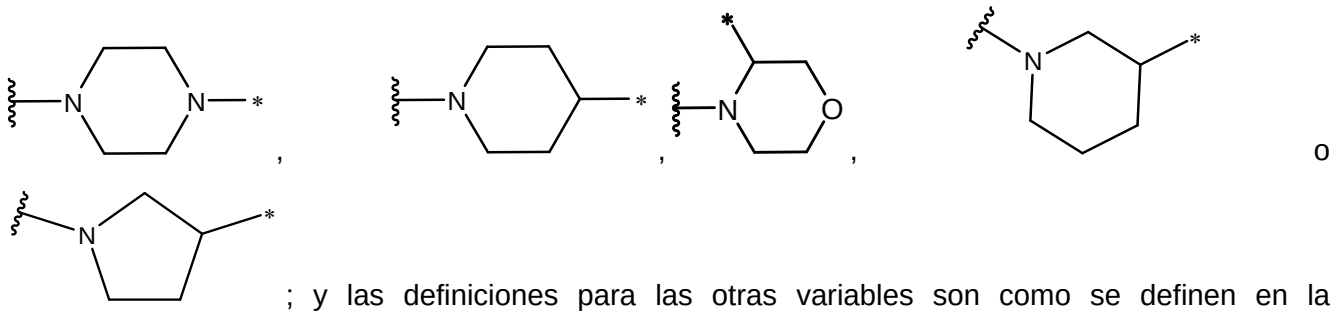
en donde * representa un enlace a Z^1; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimoséptima o sextuagesimoctava modalidad.

En una septuagesimoprimera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Ar^1 se representa por la siguiente fórmula:



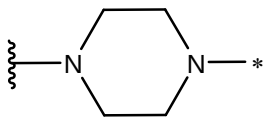
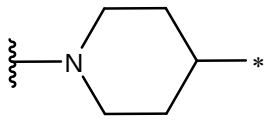
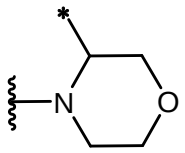
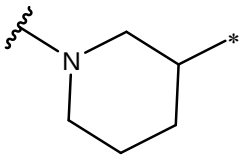
en donde * representa un enlace a Z^1; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sextuagesimoséptima o sextuagesimoctava modalidad.

En una septuagesimosegunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Het_1 se representa por la siguiente fórmula:

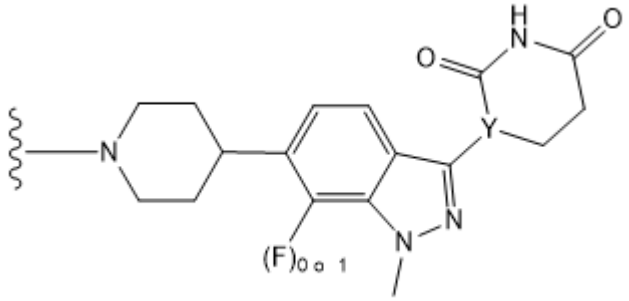


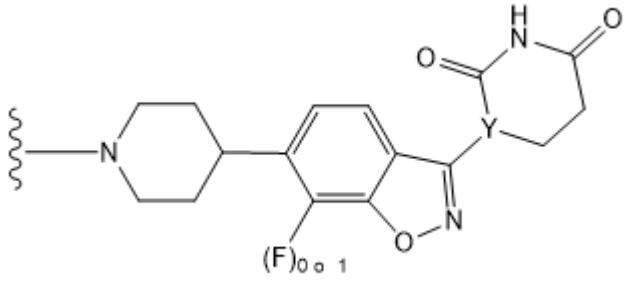
; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sexagesimosexta, sexagesimoséptima, sexagesimoctava, sexagesimonovena, septuagésima o septuagesimoprimera modalidad.

En una septuagesimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización de degradación representado por la fórmula (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) o (D-IVA), en donde Het_1 se representa por la siguiente fórmula:


, 
, 
, o 
; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la sexagesimosexta, sexagesimoséptima, sexagesimoctava, sexagesimonovena, septuagésima o septuagesimoprimera modalidad.

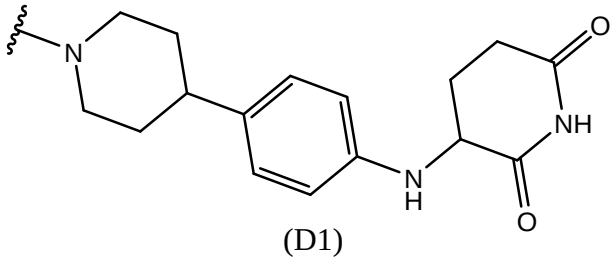
En una septuagesimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde DSM está representado una cualquiera de los siguientes enlazado a L:


,

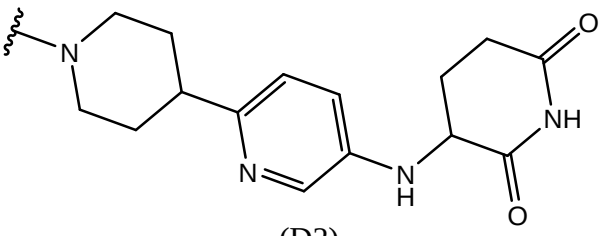

,

en donde Y es CH o N; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimosegunda, trigesimotercera, trigesimocuarta, trigesimoquinta, trigesimosexta, trigesimosexta, trigesimoséptima, trigesimoctava, trigesimonovena, cuadragésima, cuadragesimoprimera, cuadragesimosegunda, cuadragesimotercera, cuadragesimocuarta o cuadragesimoquinta modalidad.

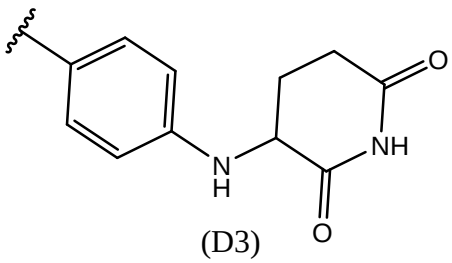
En una septuagesimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, DSM es un resto de señalización representado por una de las siguientes fórmulas enlazadas a L:



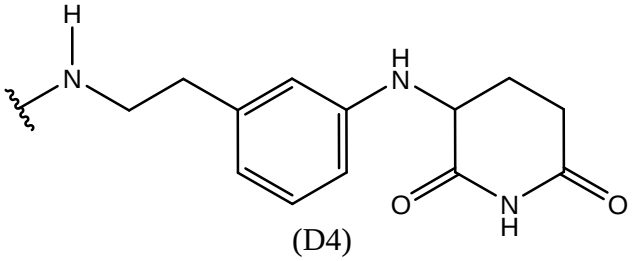
(D1) ,



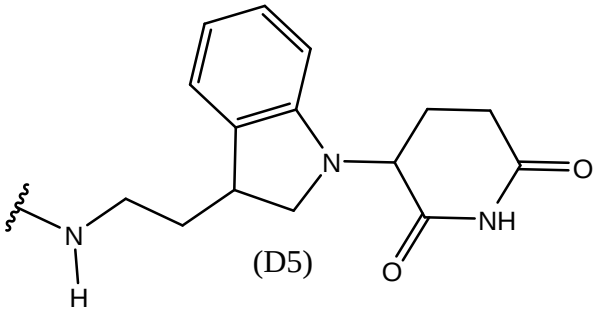
(D2) ,



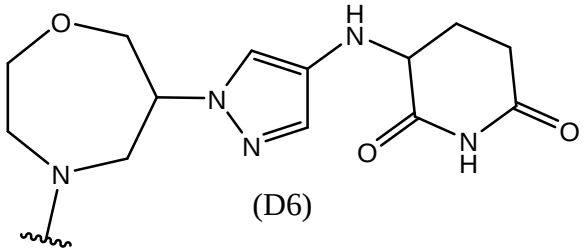
(D3) ,



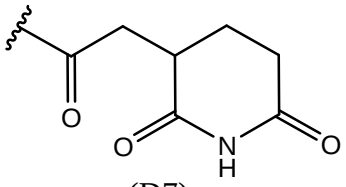
(D4) ,



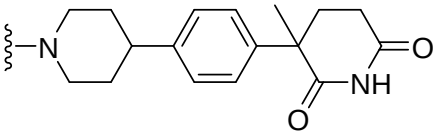
(D5) ,



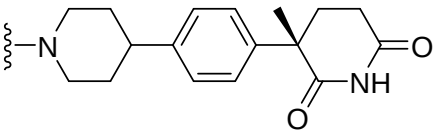
(D6) ,



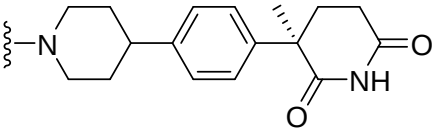
(D7) ,



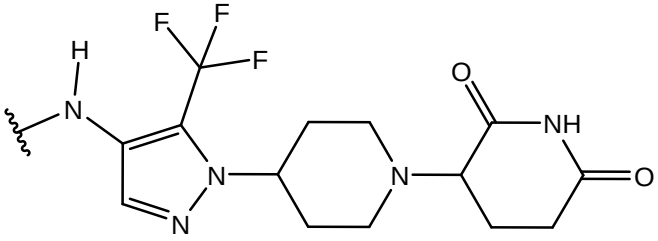
(D8) ,



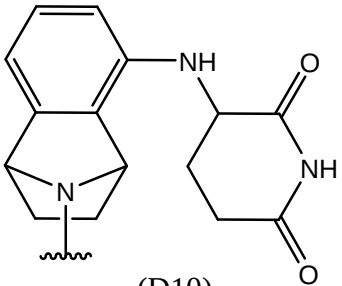
(D8a) ,



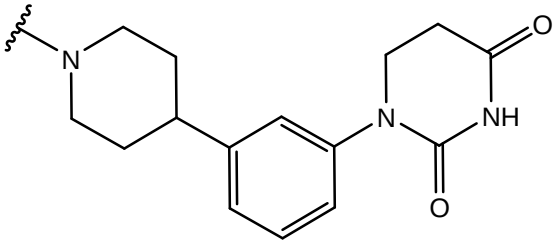
(D8b) ,



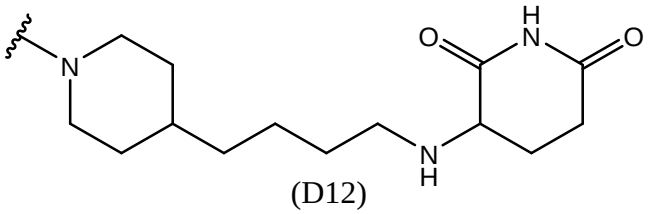
(D9) ,



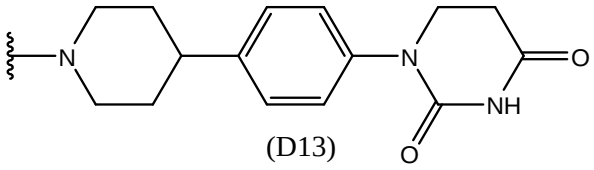
(D10) ,



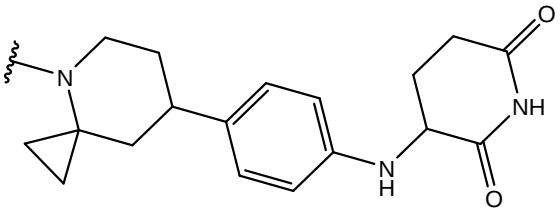
(D11) ,



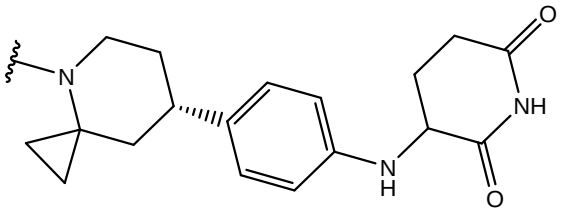
(D12) ,



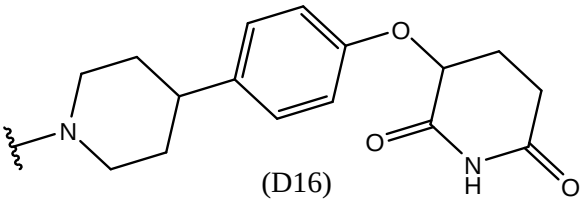
(D13) ,



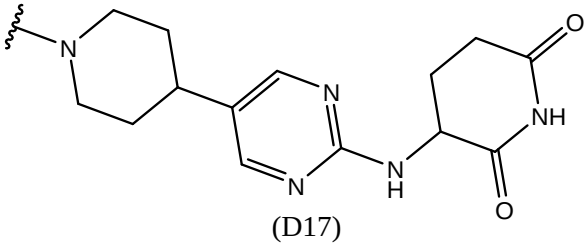
(D14) ,



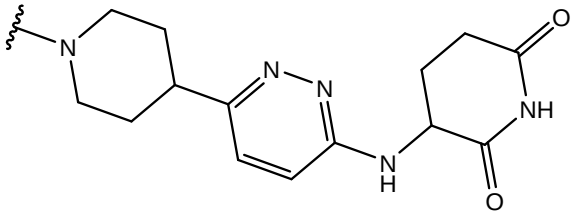
(D15) ,



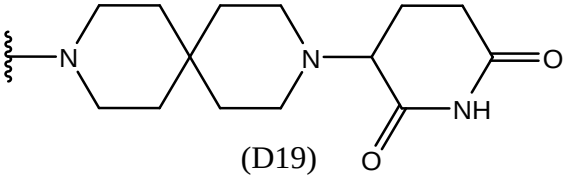
(D16) ,



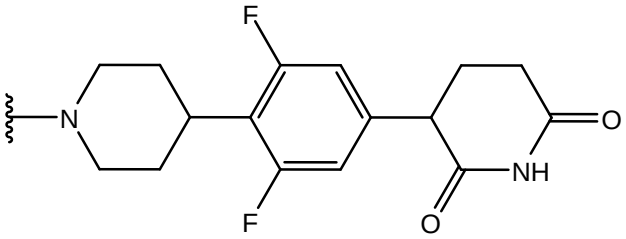
(D17) ,



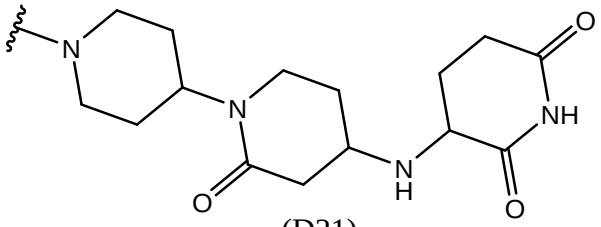
(D18)



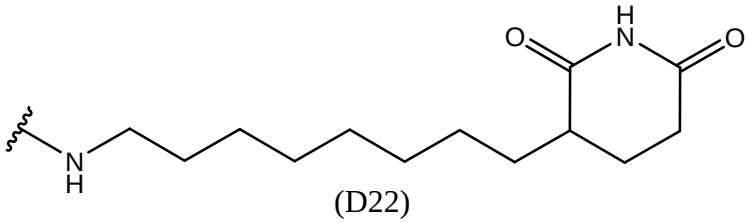
(D19) ,



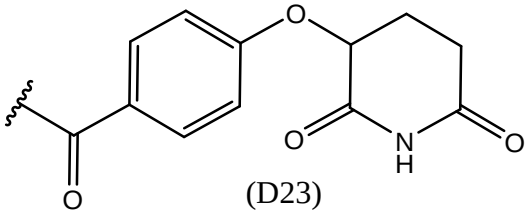
(D20) ,



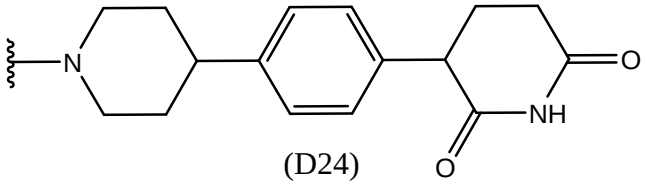
(D21) ,



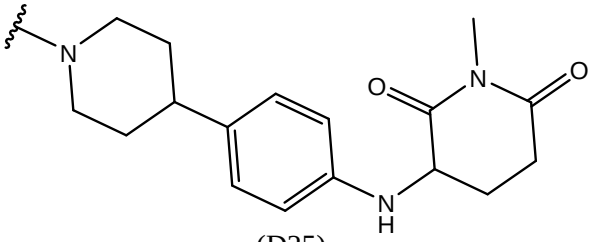
(D22) ,



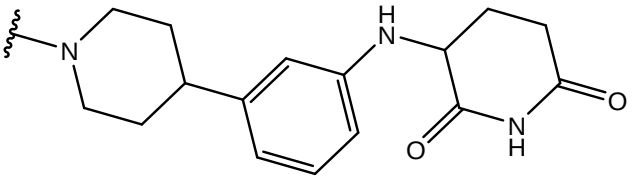
(D23) ,



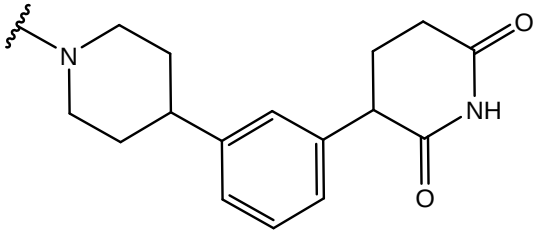
(D24) ,



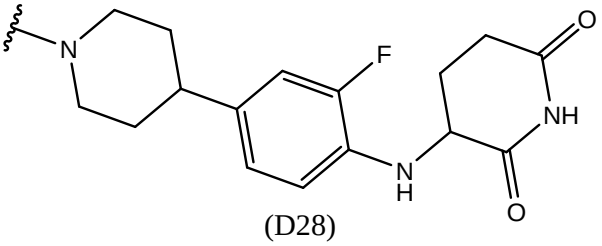
(D25) ,



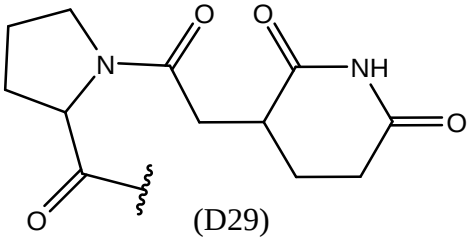
(D26) ,



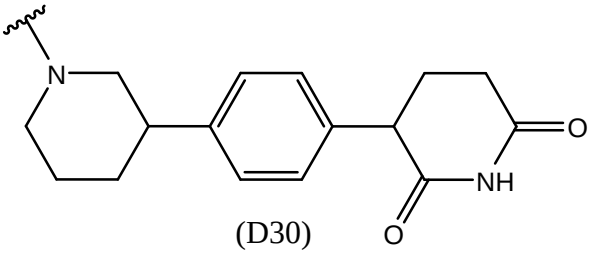
(D27) ,



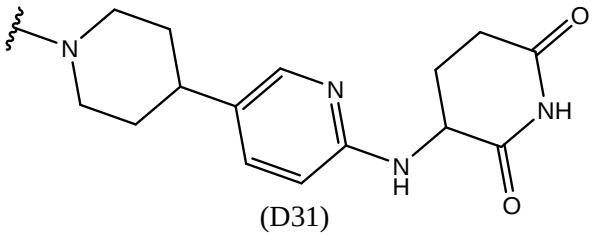
(D28) ,



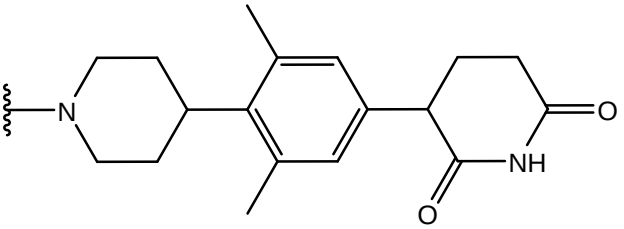
(D29) ,



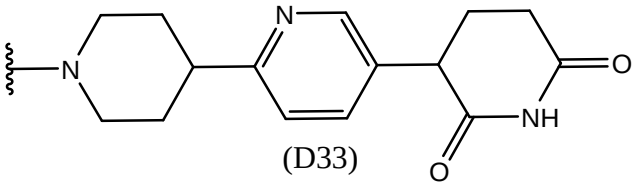
(D30) ,



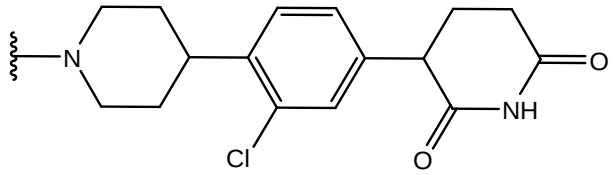
(D31) ,



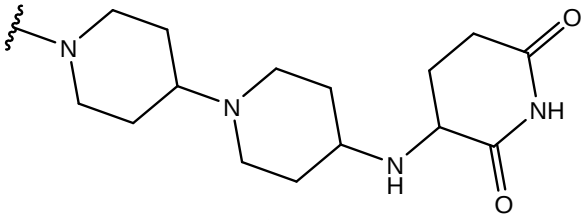
(D32) ,



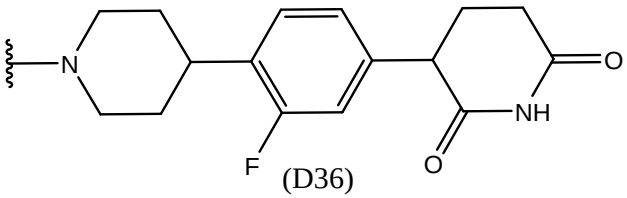
(D33),



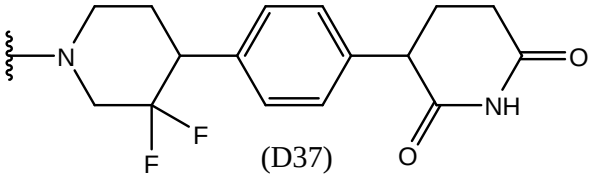
(D34),



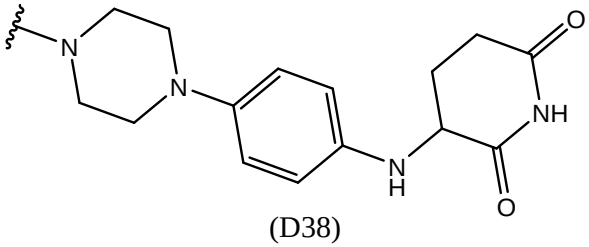
(D35),



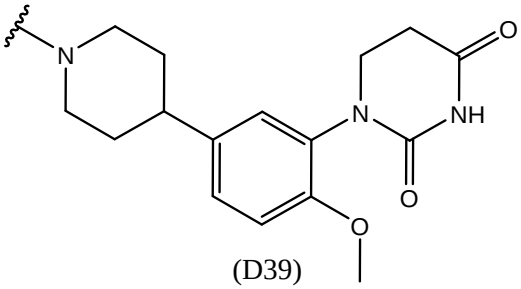
(D36),



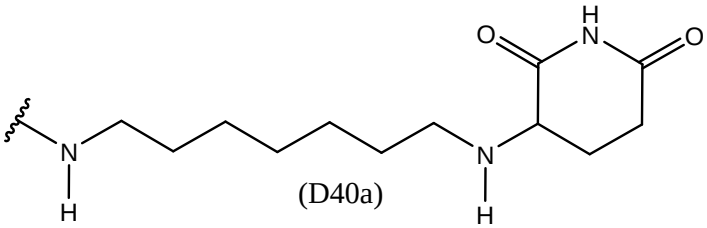
(D37),



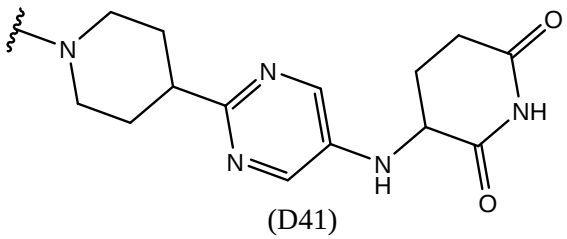
(D38),



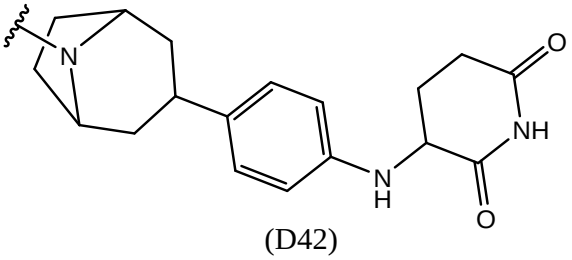
(D39),



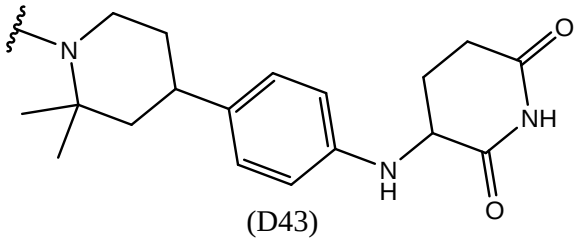
(D40a),



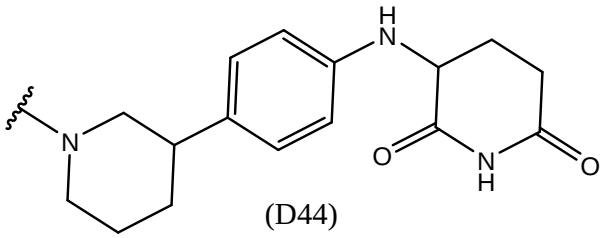
(D41),



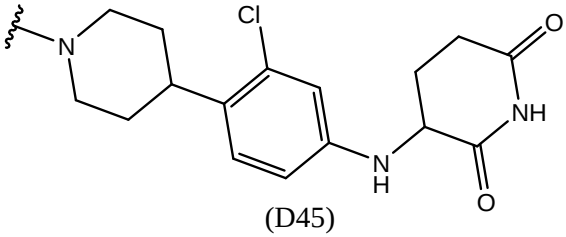
(D42),



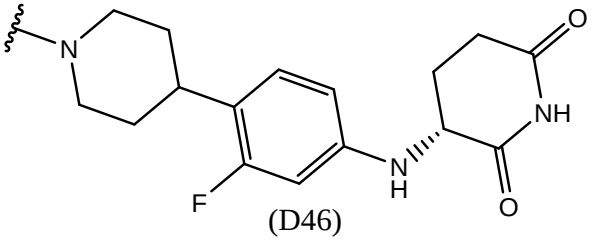
(D43),



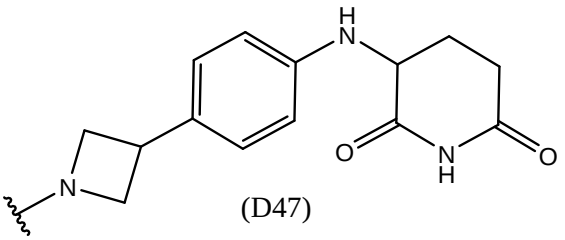
(D44),



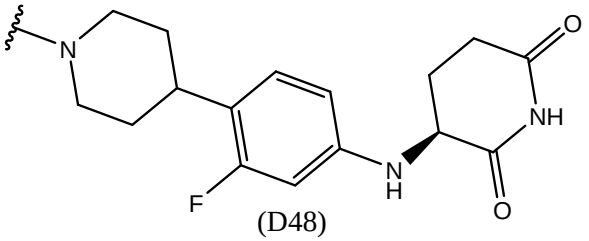
(D45),



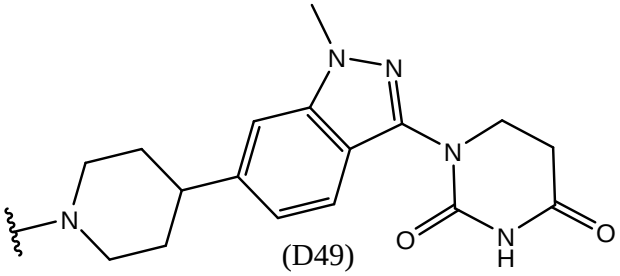
(D46),



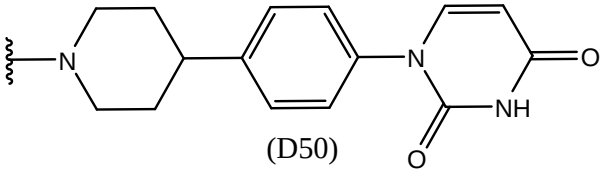
(D47),



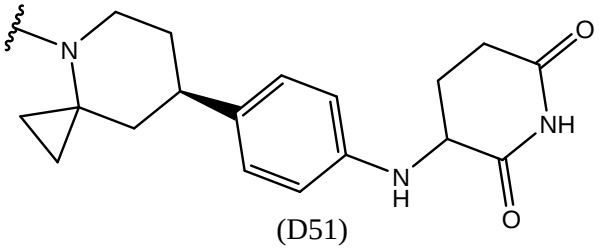
(D48),



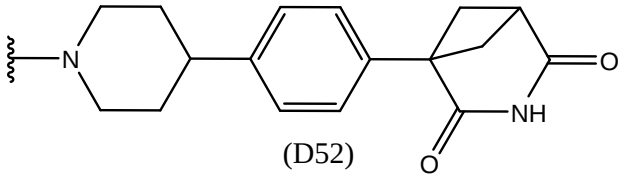
(D49),



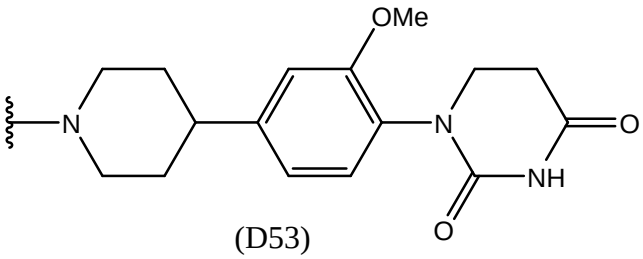
(D50),



(D51),

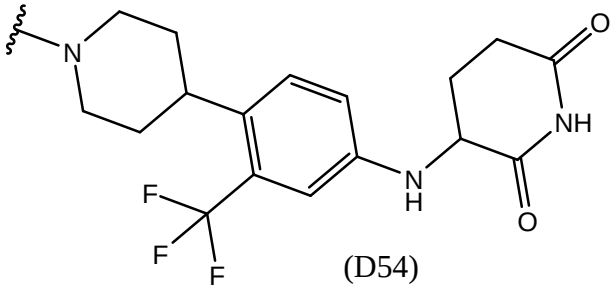


(D52),



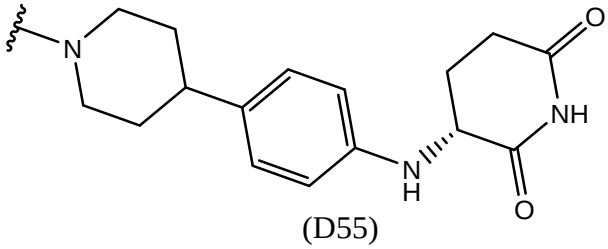
(D53)

,



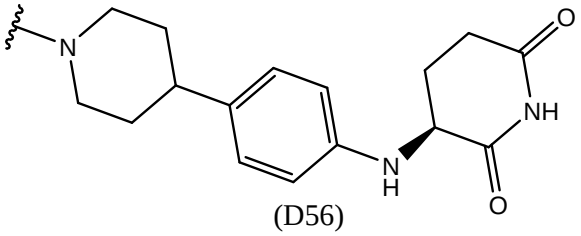
(D54)

,



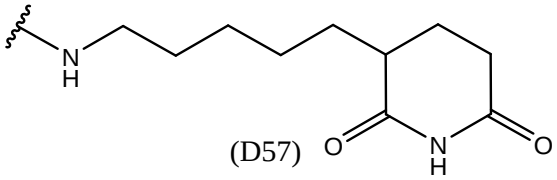
(D55)

,



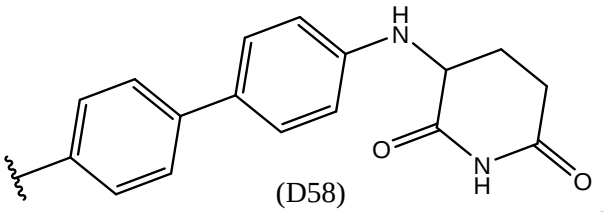
(D56)

,



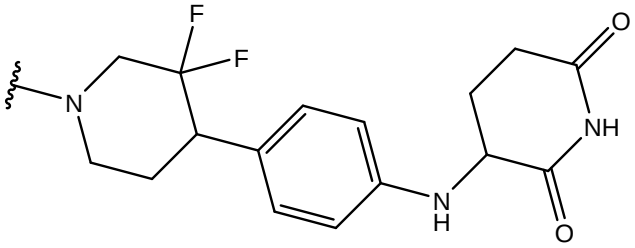
(D57)

,



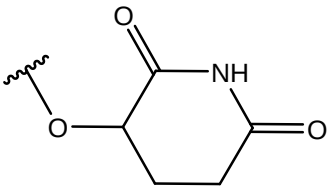
(D58)

,



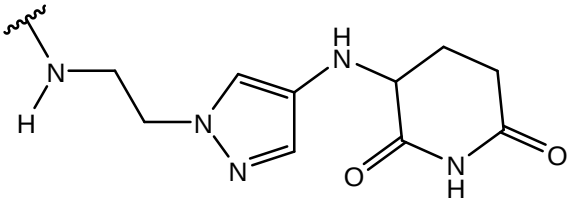
(D59)

,



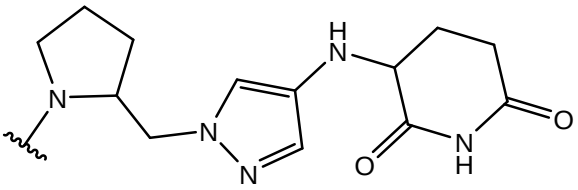
(D60)

,



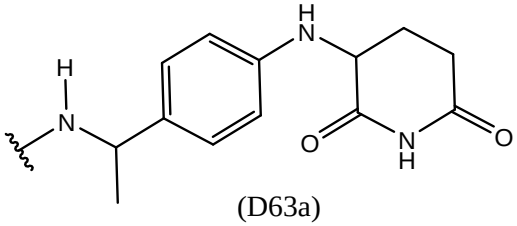
(D61)

,



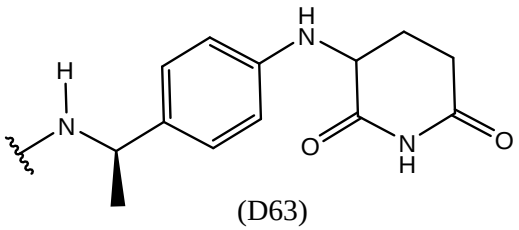
(D62)

,



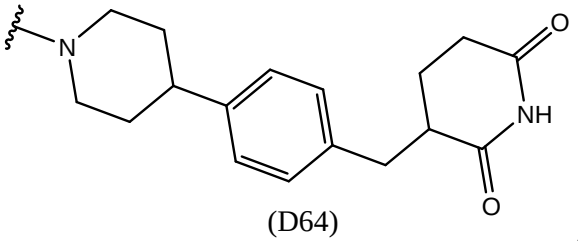
(D63a)

,



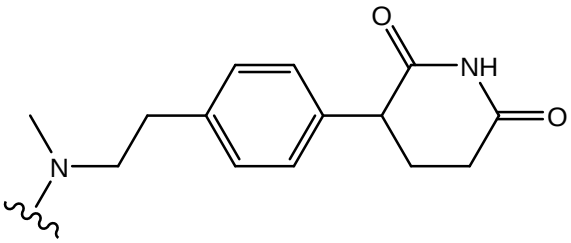
(D63)

,



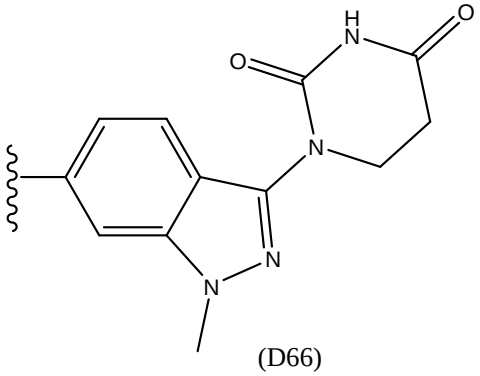
(D64)

,



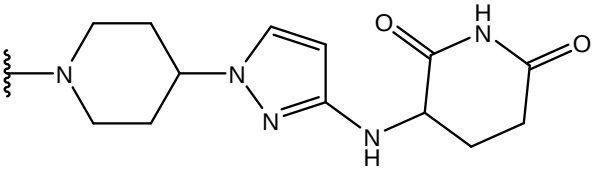
(D65)

,



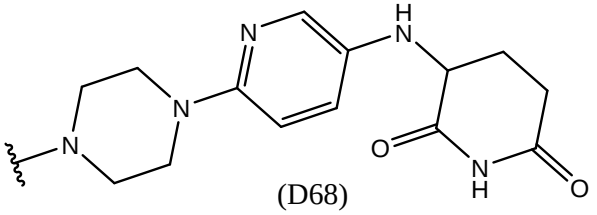
(D66)

,



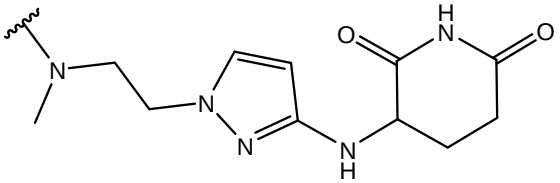
(D67)

,



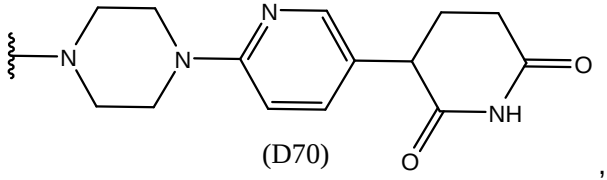
(D68)

,



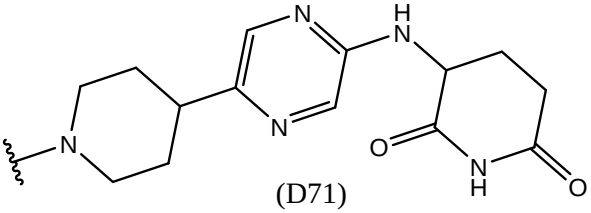
(D69)

,



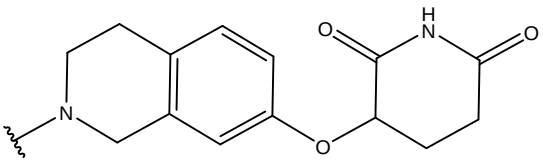
(D70)

,



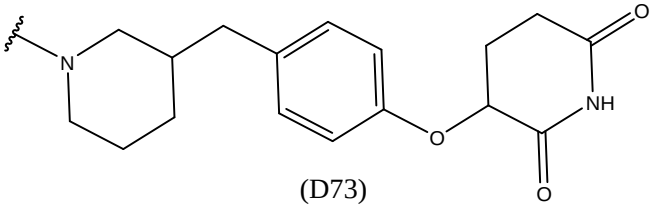
(D71)

,



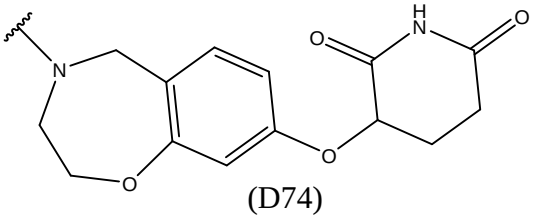
(D72)

,



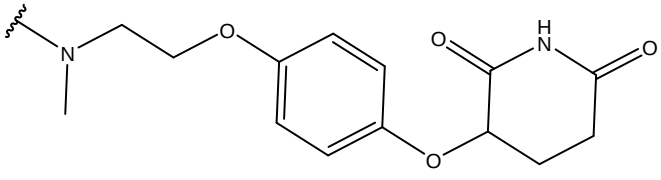
(D73)

,

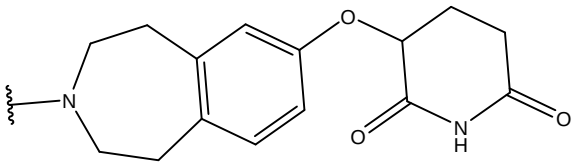


(D74)

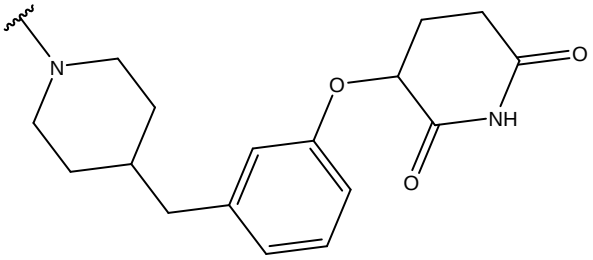
,



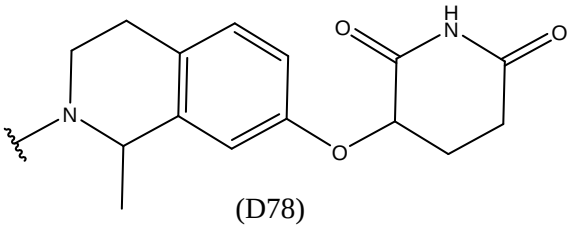
(D75) ,



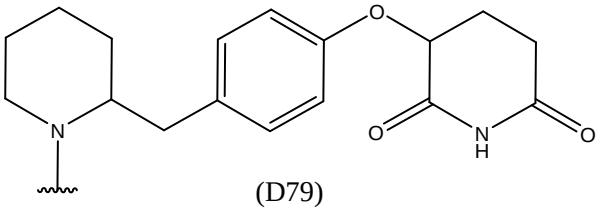
(D76) ,



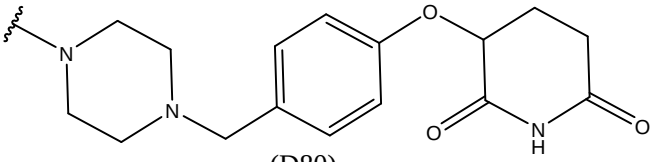
(D77) ,



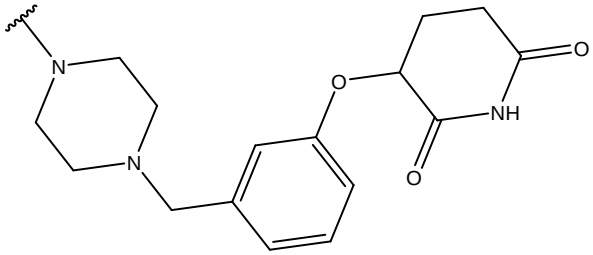
(D78) ,



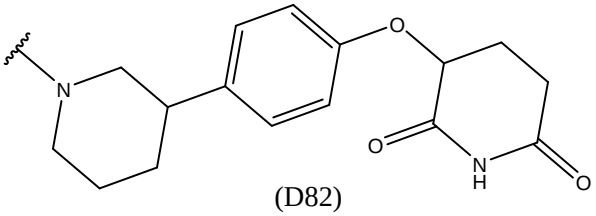
(D79) ,



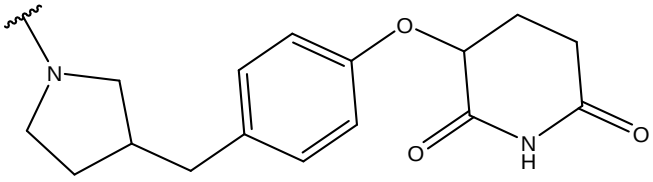
(D80) ,



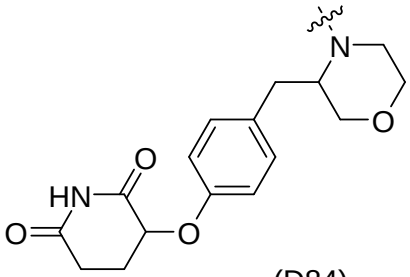
(D81) ,



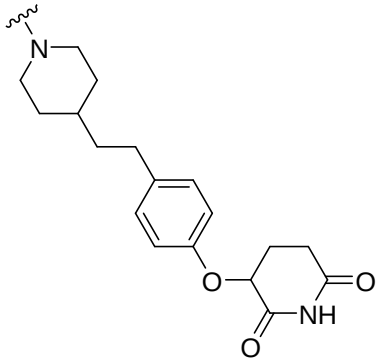
(D82) ,



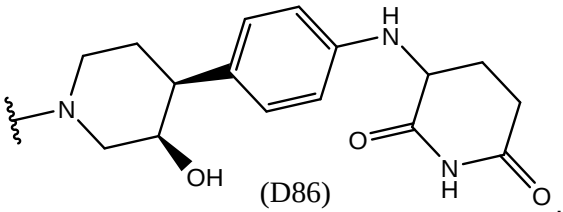
(D83) ,



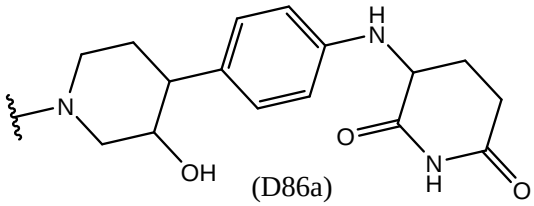
(D84) ,



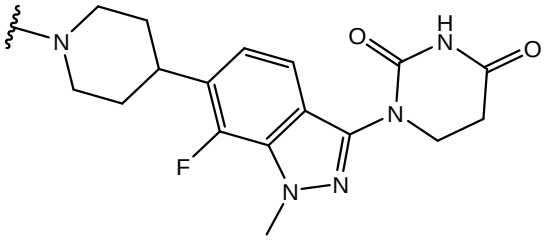
(D85)



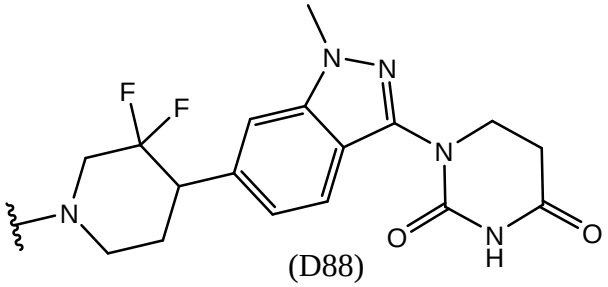
(D86)



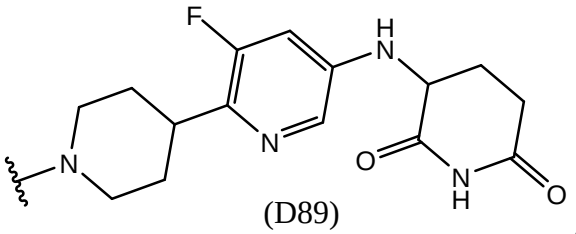
(D86a)



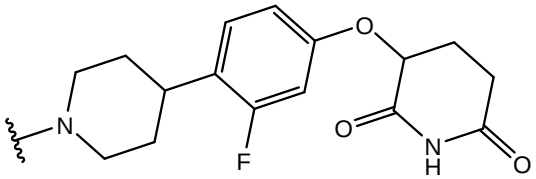
(D87)



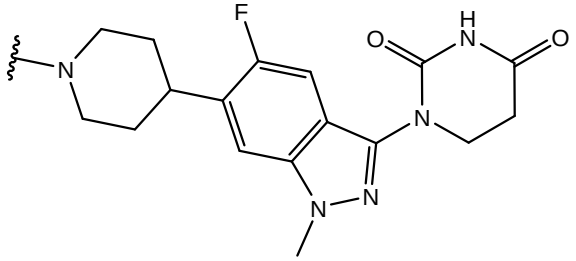
(D88)



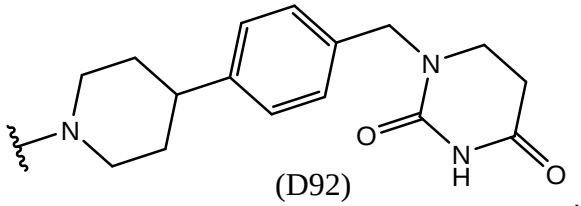
(D89)



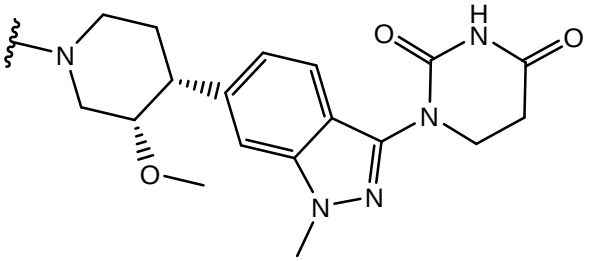
(D90)



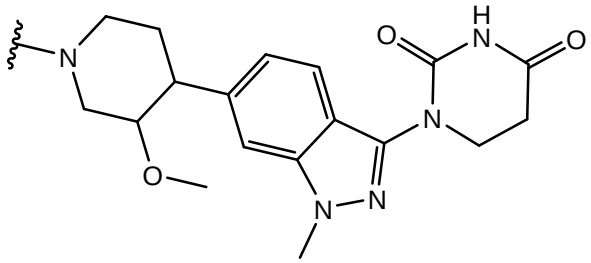
(D91)



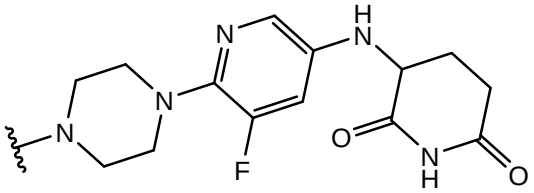
(D92)



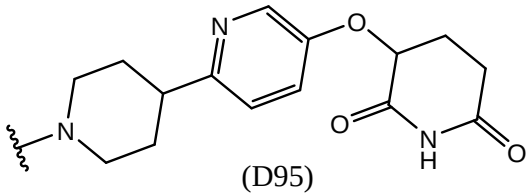
(D93)



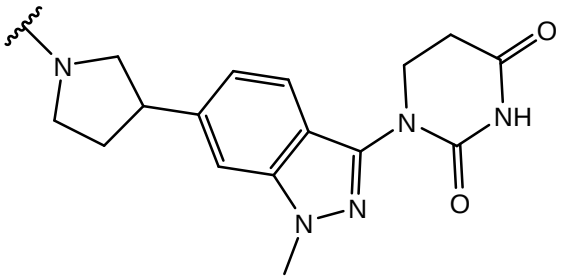
(D93a),



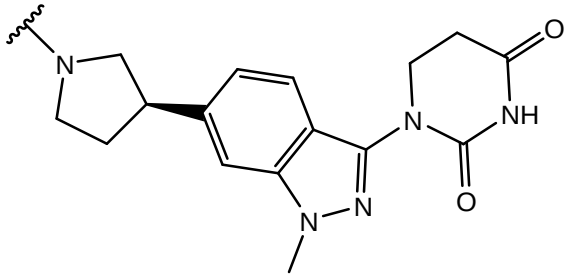
(D94),



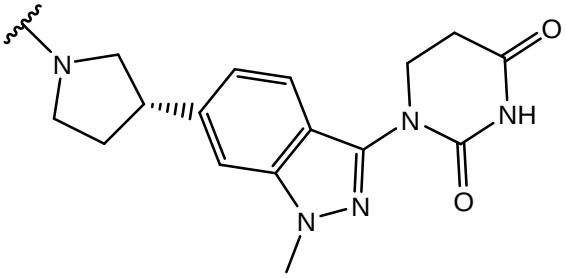
(D95),



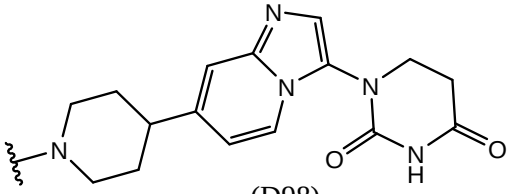
(D96a),



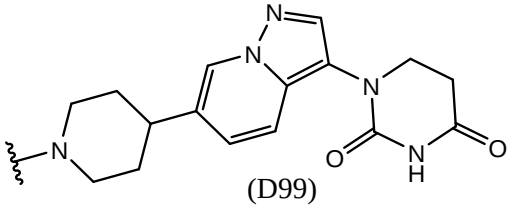
(D96),



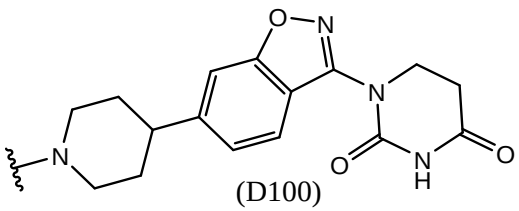
(D97),



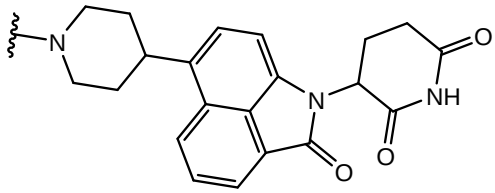
(D98),



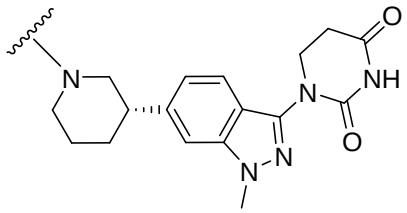
(D99);



(D100),

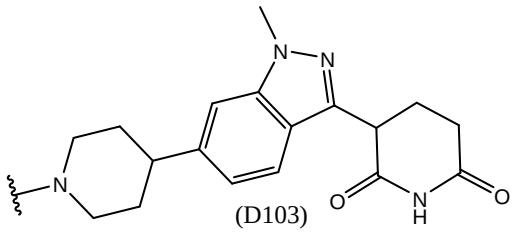


(D101),



(D102)

o

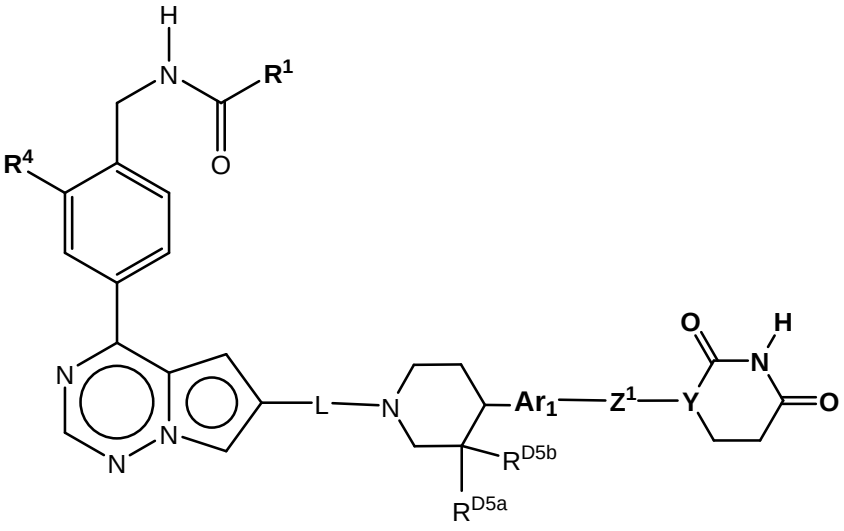


(D103)

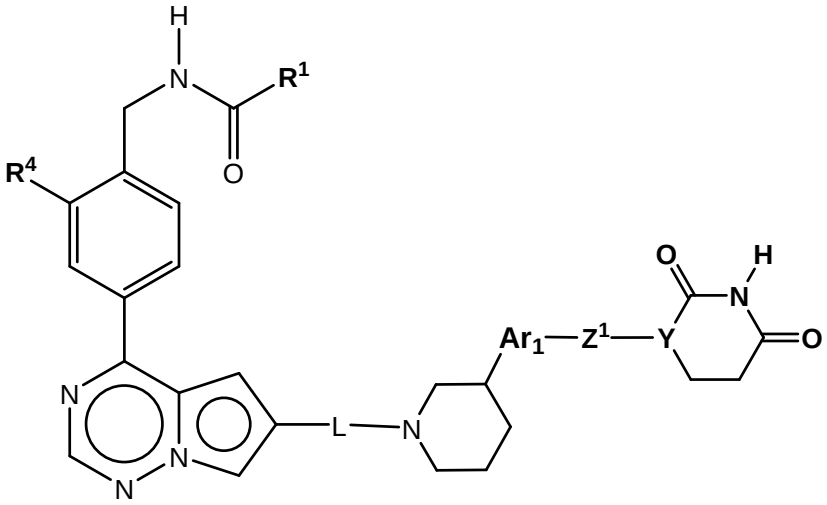
;

y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimosegunda, trigesimotercera, trigesimocuarta, trigesimoquinta, trigesimosexta, trigesimosexta, trigesimoséptima, trigesimoctava, trigesimonovena, cuadragésima, cuadragesimoprimera, cuadragesimosegunda, cuadragesimotercera, cuadragesimocuarta o cuadragesimoquinta modalidad.

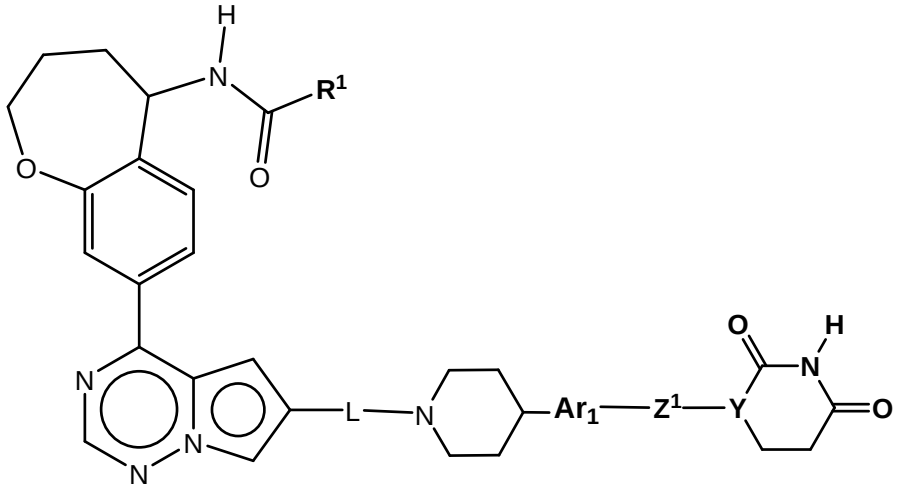
En una septuagesimosexta modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está representado por una de las fórmulas (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) o (A-IV):



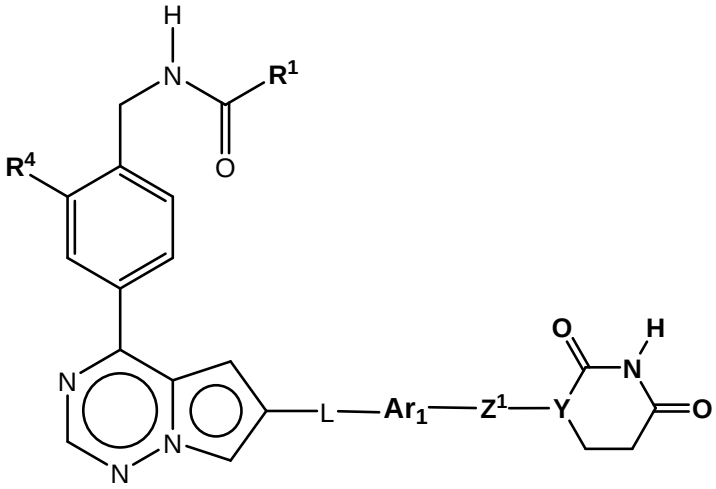
(A-Ia-1);



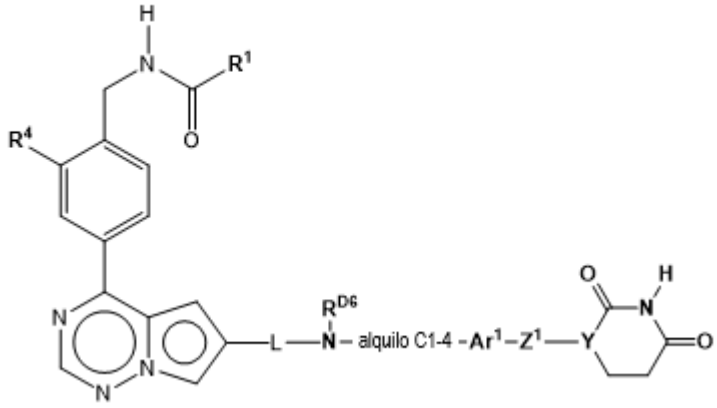
(A-Ib);



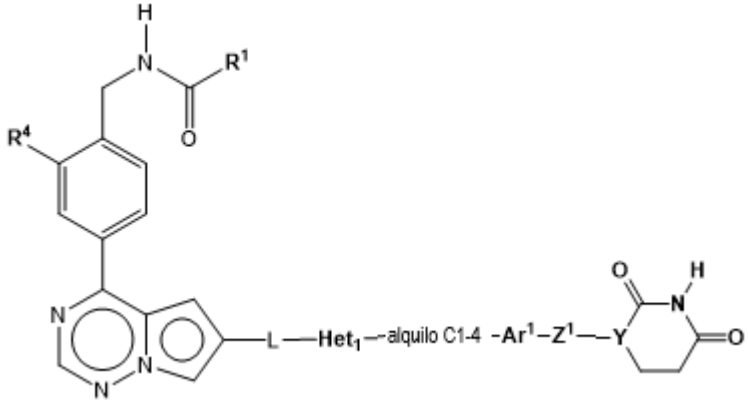
(A-Ic);



(A-II);



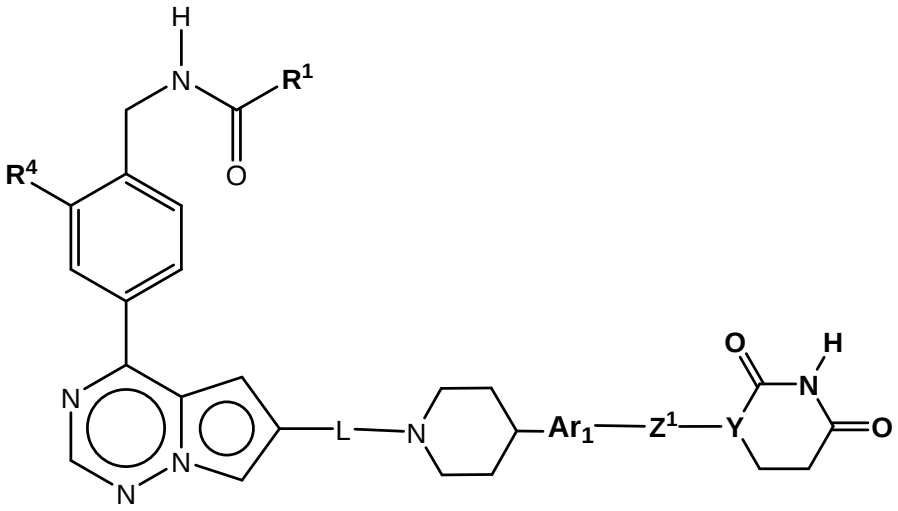
(A-III), o



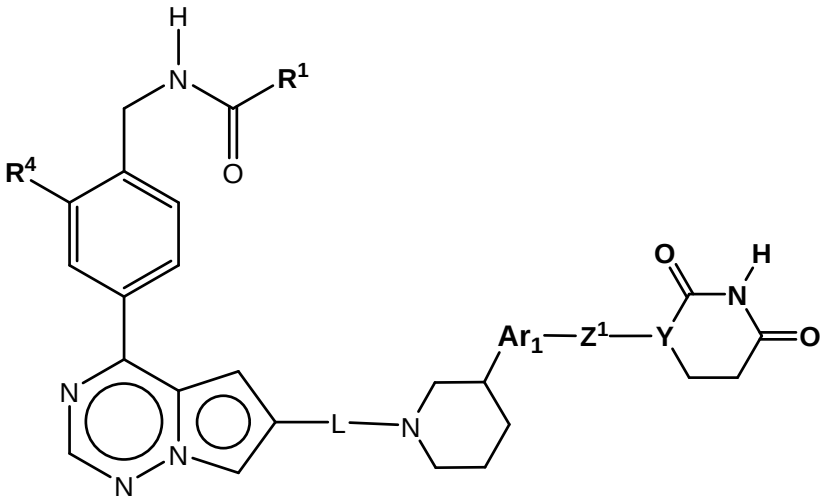
(A-IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^1es fenilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{10}; R^{10} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, halógeno y -OR ^{4a}; R^{4a} es alquilo C_{1-4}; Ar^1 es fenilo, pirazol, pirazolo-piridinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzoisoxazolilo, benzo[*cd*]indol-2(1*H*)-onil, imidazo-piridinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos; Z^1 es un enlace, CH_2, NH o O; R^{D5a} y R^{D5b} son cada uno independientemente H, OH, F o -OCH_3; R^{D6} es H o CH_3; Het_1 es piperidina o piperazina; y Y es CH, C(CH_3) o–N;- y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

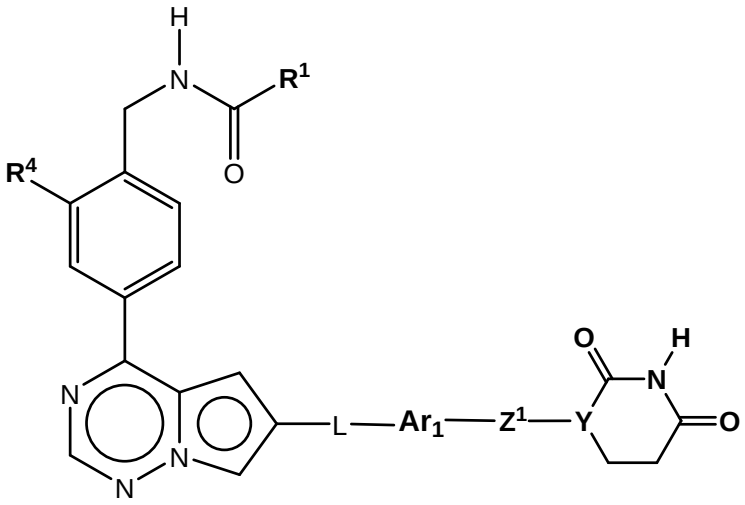
En una septuagesimoséptima modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está representado por una de las fórmulas (A-Ia), (A-Ib), (A-II), (A-III) o (A-IV):



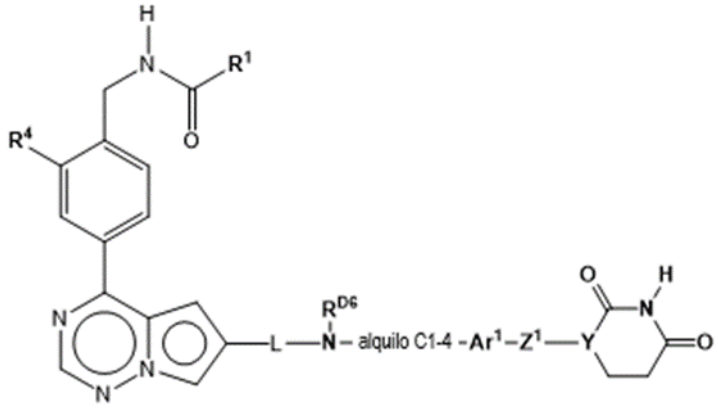
(A-Ia);



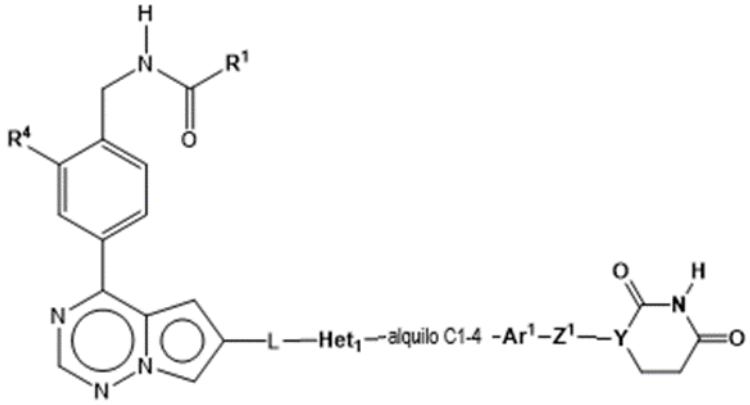
(A-Ib);



(A-II);



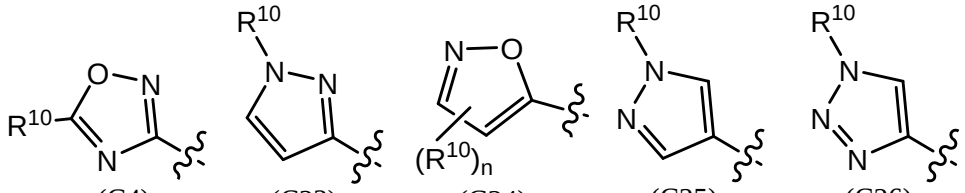
(A-III), o



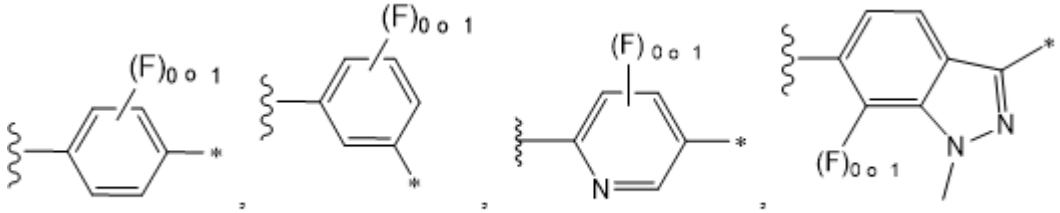
(A-IV),

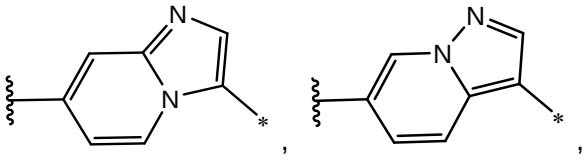
en donde: R^1es fenilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirazolilo o azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{10}; R^{10} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-4}, halógeno y -OR ^{4a}; R^{4a} es alquilo C_{1-4}; Ar^1 es fenilo, pirazol, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o indazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos; Z^1 es un enlace, NH o O; R^{D6} es H o CH_3; Het $_1$ es piperidina o piperazina; y Y es CH, $C(CH_3)$ o -N-; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la primera modalidad.

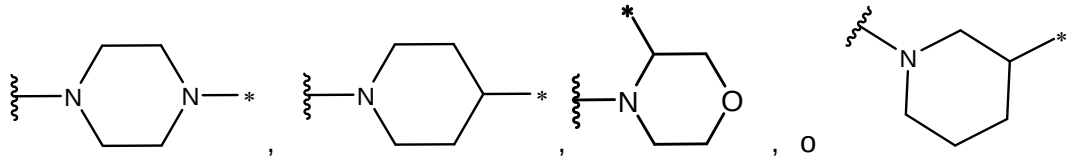
En una septuagesimoctava modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está representado por una de las fórmulas (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) o (A-IV), en donde R^1 está representado por la siguiente fórmula:



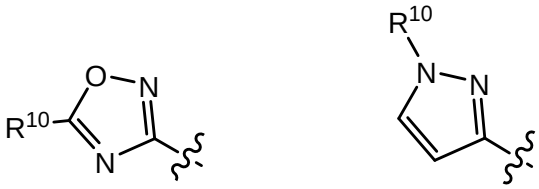
(C4), (C23), (C24), (C25) o (C26);

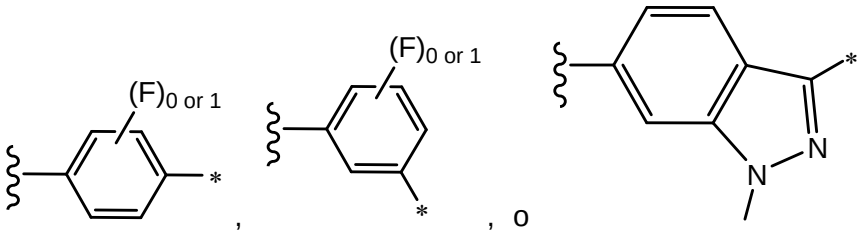


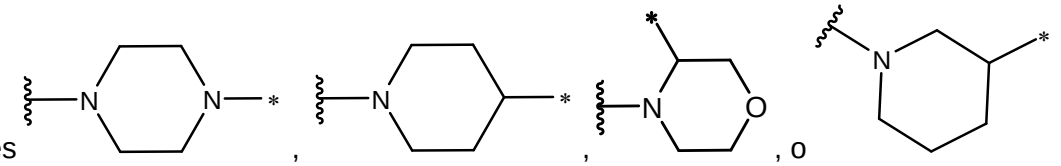
Ar^1 es  , en donde * — representa un enlace a Z^1; y

Het$_1$ es  , en donde * — representa un enlace a alquilo C$_{1-4}$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la septuagesimosexta o septuagesimoséptima modalidad.

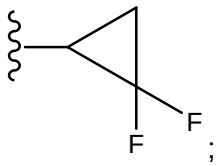
En una septuagesimonovena modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está representado por una de las fórmulas (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) o (A-IV), en donde R^1 está representado por la siguiente fórmula:


(C4) , o (C23) ,

Ar^1 es  , en donde * — representa un enlace a Z^1;

Het$_1$ es  ;

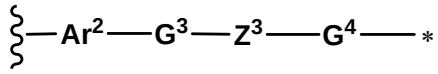
en donde R^{10} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la septuagesimosexta o septuagesimoséptima modalidad.

En una octagésima modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está representado por una de las fórmulas (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) o (A-IV), en donde R^{10} es $-C(CH_3)_3$ o 

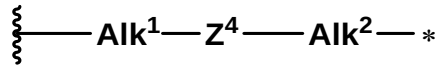
; R^4 es F o $-CH_3$; y Y es CH o N; y las definiciones para otras variables son como se define en la septuagesimosexta, septuagesimoséptima, septuagesimoctava o septuagesimonovena modalidad.

C. ENLAZADOR

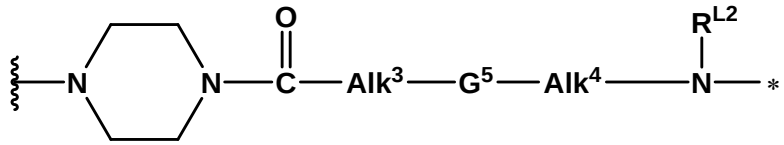
En una octagesimoprimera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, L está representado por la fórmula (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) o (L-5):

(a) 

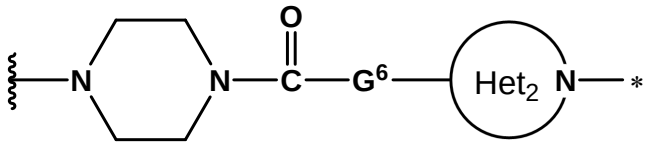
(L-1),

(b) 

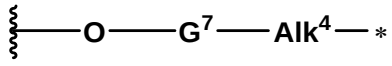
(L-2),

(c) 

(L-3),

(d) 

(L-4), o

(e) 

(L-5),

en donde:

Ar^2 es fenilo, naftilo, fenilo fusionado con heterociclo de 5 o 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{L1};

G^3 es un enlace, alquilo C_{1-6}, -O- o -O–alquilo$_{C1-6}$–O-;

Z^3 es un enlace, $-NR^{L2}$-, -O-, -C(=O)-, cicloalquilo C_{4-6}, fenilo, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros y heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{L1};

G^4 es un enlace o alquilo C_{1-8};

R^{L1}, para cada aparición, es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4};

R^{L2} es H o alquilo C_{1-3}; Alk^1 es un enlace, alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-4} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4}, el alquinilo C_{2-4} y el cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos;

Z^4 es un enlace, -O-, -NR^{L2}-, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado de 4 a 10 miembros;

Alk^2 es un enlace o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

G^5 es enlace, fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, carbociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, o –$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_t$-, en donde el fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, carbociclilo saturado monocíclico y bicíclico de 3 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{L1}; t es un número entero de 2 a 8;

Alk^3 es un enlace o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o cicloalquilo C_{3-6}; Alk^4 es un enlace o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos;

G^6 es un enlace, alquilo C_{1-6} o -alquilo C_{1-4}-NH-C(=O)-**, en donde -** representa un enlace a Het_2;

Het_2 es un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado de 4 a 10 miembros; G^7 es cicloalquilo C_{3-7};

* —— representa un enlace a DSM;  representa un enlace a BTK,

dado que para la fórmula (L-2), uno de Alk^1 y Alk^2 no es un enlace; y para la fórmula (L-3), al menos uno de Alk^3, G^5 y Alk^4 no es un enlace; y las definiciones para las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimoprimera, trigesimosegunda, trigesimotercera, trigesimocuarta, trigesimoquinta, trigesimosexta, trigesimosexta, trigesimoséptima, trigesimoctava, trigesimonovena, cuadragésima, cuadragesimoprimera, cuadragesimosegunda, cuadragesimotercera, cuadragesimocuarta, cuadragesimoquinta, cuadragesimosexta, cuadragesimoséptima, cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagesimosegunda, quincuagesimotercera, quincuagesimocuarta, quincuagesimoquinta, quincuagesimosexta, quincuagesimoséptima, quincuagesimoctava,quincuagesimonovena, sextuagésima, sextuagesimoprimera, sextuagesimosegunda, sextuagesimotercera, sextuagesimocuarta, sextuagesimoquinta, sextuagesimosexta, sextuagesimoséptima, sextuagesimoctava, sextuagesimonovena, septuagésima,septuagesimoprimera, septuagesimosegunda, septuagesimotercera, septuagesimocuarta, septuagesimoquinta, septuagesimosexta, septuagesimoséptima, septuagesimoctava, septuagesimonovena u octagésima modalidad

En una octagesimosegunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L está representado por la fórmula (L-1), (L-2), (L-3) o (L-4), en donde

Ar^2 es fenilo, naftilo, fenilo fusionado con heterociclo de 5 o 6 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{L1}; G^3 es un enlace, alquilo C_{1-6}, -O- o -O–alquilo C_{1-6}–O-; Z^3 es un enlace, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, cicloalquilo C_{4-6}, fenilo, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo, heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros y heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros cada heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{L1}; G^4 es un enlace o alquilo C_{1-8},R^{L1}, para cada aparición, es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}; R^{L2} es H o alquilo C_{1-3} ; Alk^1 es un enlace, alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-4} o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4}, el alquinilo C_{2-4} y el cicloalquilo C_{3-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos; Z^4 es un enlace, -O-, -NR^{L2}, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado de 4 a 10 miembros; Alk^2 es un enlace o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; G^5 es enlace, fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, carbociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, o –(O- CH_2-CH_2)$_t$-, en donde el fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un heterociclilo saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, carbociclilo saturado monocíclico y bicíclico de 3 a 10 miembros son cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{L1}; t es un número entero de 2 a 8; Alk^3 es un enlace o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o cicloalquilo C_{3-6} Alk^4 es un enlace o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; G^6 es un enlace, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-4} NH-C(=O)-**, en donde -** representa un enlace a Het_2; Het_2 es un heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado de 4 a 10 miembros; * —— representa un enlace con DSM;  representa un enlace a BTK, siempre que para la fórmula (L-2), uno de Alk^1 y Alk^2 no sea un enlace; y para la fórmula (L-3), al menos uno de Alk_3, G^5 y Alk_4 no es un enlace; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimosegunda, trigesimotercera, trigesimocuarta, trigesimoquinta, trigesimosexta, trigesimosexta, trigesimoséptima, trigesimoctava, trigesimonovena, cuadragésima, cuadragesimoprimera, cuadragesimosegunda, cuadragesimotercera, cuadragesimocuarta, cuadragesimoquinta, cuadragesimosexta, cuadragesimoséptima, cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagesimoprimeera, quincuagesimosegunda, quincuagesimotercera,

quincuagesimocuarta, quincuagesimoquinta, quincuagesimosexta, quincuagesimoséptima, quincuagesimoctava, quincuagesimonovena, sextuagésima, sextuagesimoprimera, sextuagesimosegunda, sextuagesimotercera, sextuagesimocuarta, sextuagesimoquinta, sextuagesimosexta, sextuagesimoséptima, sextuagesimoctava, sextuagesimonovena, septuagésima,septuagesimoprimera, septuagesimosegunda, septuagesimotercera, septuagesimocuarta, septuagesimoquinta, septuagesimosexta, septuagesimoséptima, septuagesimoctava, septuagesimonovena u octagésima modalidad.

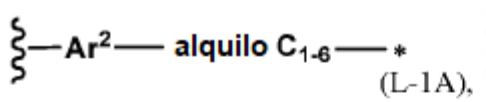
En una octagesimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L se representa por la fórmula (L-1), (L-2), (L-3) o (L-4), en donde: Ar^2 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazoltiazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, tienopiridinilo, 2λ²-isoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, o 3,4-dihidro-1H-2λ²-isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{L1}; Z^3 es un enlace, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, ciclobutilo, piperazinilo o pirazolilo, G^5 es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, oxazolilo, pirazolilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 ^{RL1}; Z^4 es un enlace, -O-, -NR^{L2}, azaspiro[3,3]heptanilo, o piperazinilo; y Het_2 es azaspiro[5,5]undecanilo, azaspiro[2,4]heptanilo, azaspiro[4,4]nonanilo, azaspiro[3,4]octanilo, 6-oxa-azaspiro[3,4]octanilo, hexahidro-2H-tiieno[2,3-c]pirrolilo 1,1-dióxido, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o azepanilo; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimoprimera u octagesimosegunda modalidad.

En una octagesimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L se representa por la fórmula (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) o (L-5), en donde: Ar^2 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazoltiazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, tienopiridinilo, 2λ²-isoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, o 3,4-dihidro-1H-2λ²-isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{L1}; Z^3 es un enlace, -NR^{L2}-, -O-, -C(=O)-, ciclobutilo, piperazinilo o pirazolilo, G^5 es fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo, oxazolilo, pirazolilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{L1}; Z^4 es un enlace, -O-, -NR^{L2}, azaspiro[3,3]heptanilo, o piperazinilo; y Het_2 es azaspiro[5,5]undecanilo, azaspiro[2,4]heptanilo, azaspiro[4,4]nonanilo, azaspiro[3,4]octanilo, 6-oxa-azaspiro[3,4]octanilo, hexahidro-2H-tiieno[2,3-c]pirrolilo 1,1-dióxido, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o azepanilo; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimoprimera u octagesimosegunda modalidad.

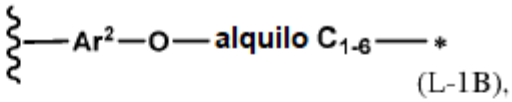
En una octagesimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L se representa por la fórmula (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) o (L-5), en donde: R^{L1}, para cada aparición, es independientemente F, Cl, CH_3 u OCH_3; y R^{L2} es H

o CH_3; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimoprimera, octagesimosegunda, octagesimotercera u octagesimocuarta modalidad.

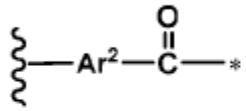
En una octagesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L está representado por la siguiente fórmula:



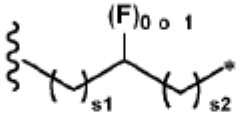
(L-1A),



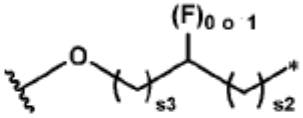
(L-1B),



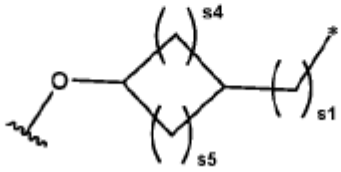
(L-1C),



(L-2A),



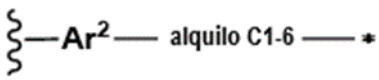
(L-2B), o



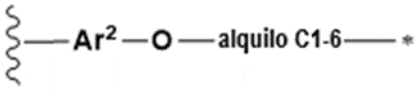
(L-3),

en donde: Ar^2 es fenilo, fenilo fusionado con heterociclo de 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos; s1 es 0 o un número entero de 1 a 4; s2 es 0 o un número entero de 1 a 4; s3 es un número entero de 1 a 3; s4 y s5 son cada uno indepedendientemente 0 o un número entero de 1 a 3, siempre que al menos uno de s4 y s5 no sea 0; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimoprimera modalidad.

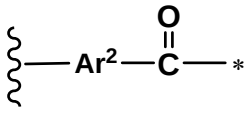
En una octagesimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L está representado por la siguiente fórmula:



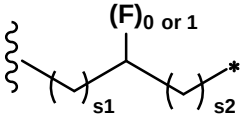
(L-1A),



(L-1B),



(L-1C), o



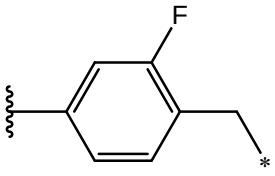
(L-2A),

en donde: Ar^2 es fenilo, fenilo fusionado con heterociclo de 5 miembros, heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 halógenos; s1 es 0 o un número entero de 1 a 4; y s2 es 0 o un número entero de 1 a 4; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimoprimera modalidad.

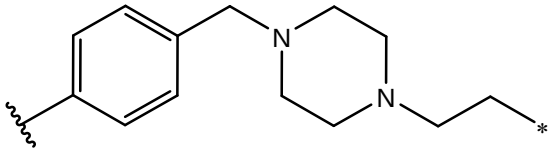
En una octagesimoctava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L se representa por la fórmula (L-1A), (L-1B), (L-1C) o (L-2A), en donde Ar^2 es piperazinilo, fenilo, piridina, pirimidina o 2λ²-isoindolina, cada uno de los

cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 F; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la octagesimosexta u octagesimoséptima modalidad.

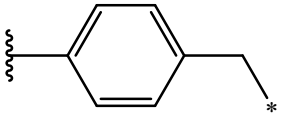
En una octagesimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa una cualquiera de los siguientes:



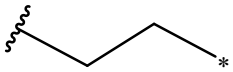
(L1),



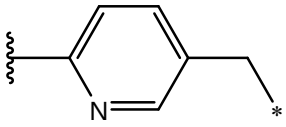
(L2),



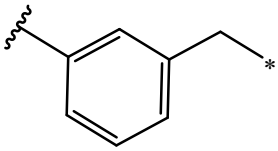
(L3),



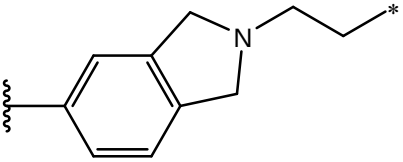
(L4),



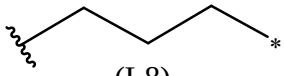
(L5),



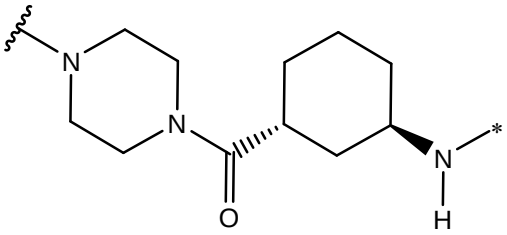
(L6),



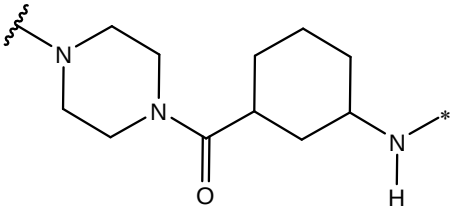
(L7),



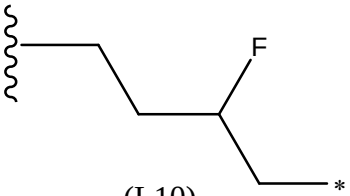
(L8),



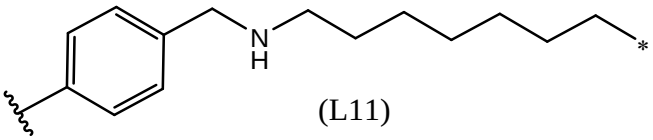
(L9),



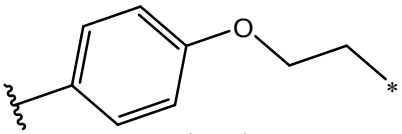
(L9a),



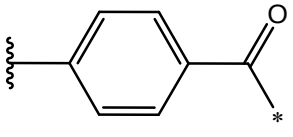
(L10),



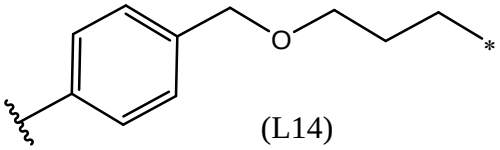
(L11),



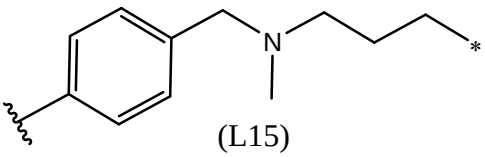
(L12),



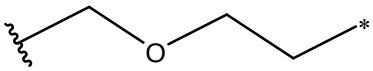
(L13),



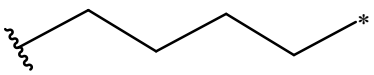
(L14),



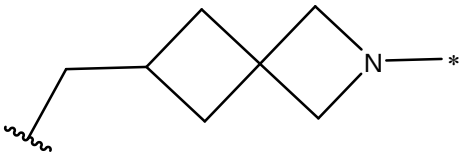
(L15),



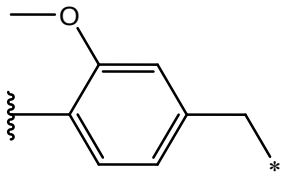
(L16),



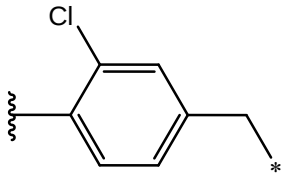
(L17),



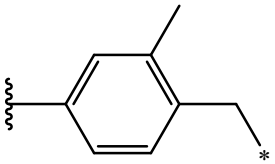
(L18) ,



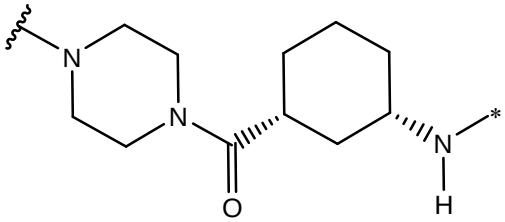
(L19) ,



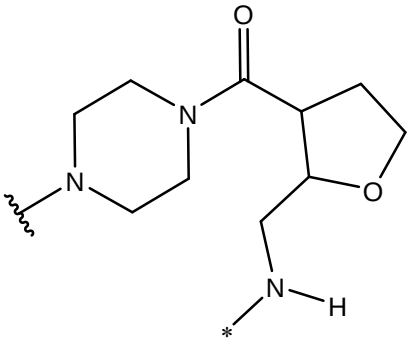
(L20) ,



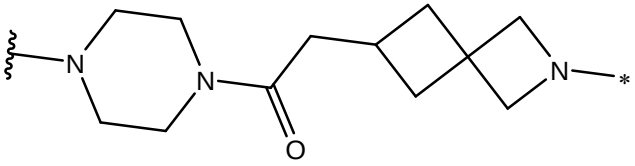
(L21) ,



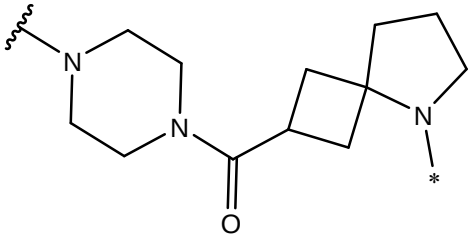
(L22) ,



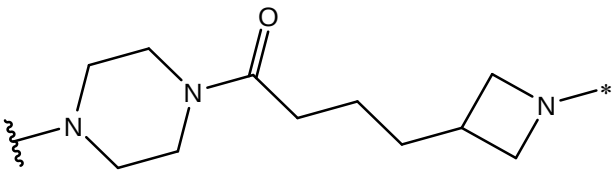
(L23) ,



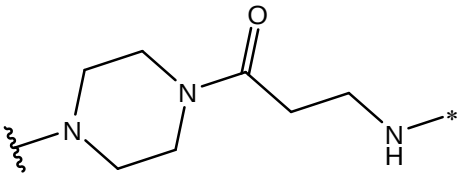
(L24) ,



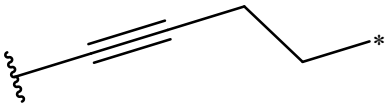
(L25) ,



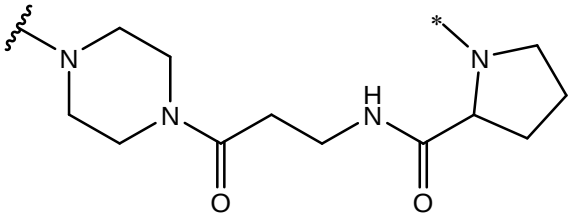
(L26) ,



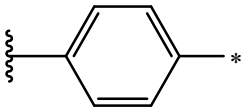
(L27) ,



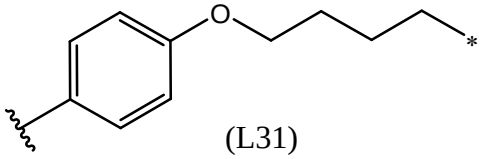
(L28) ,



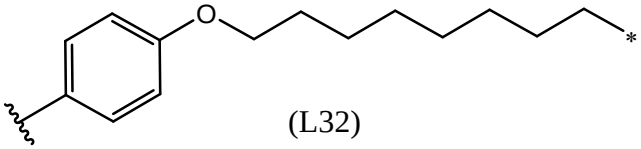
(L29) ,



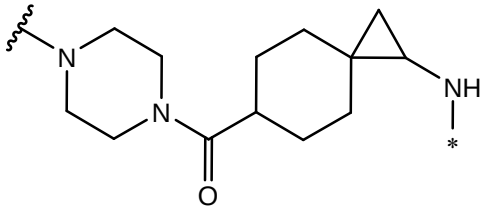
(L30) ,



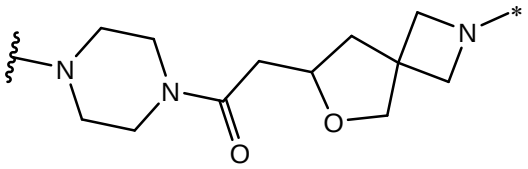
(L31) ,



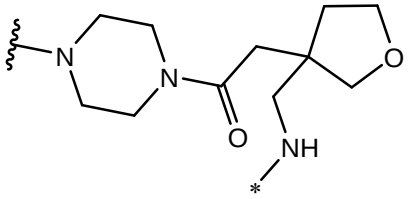
(L32) ,



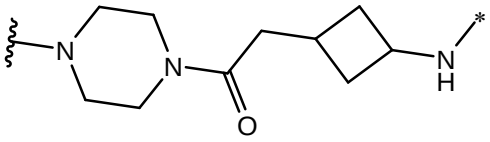
(L33) ,



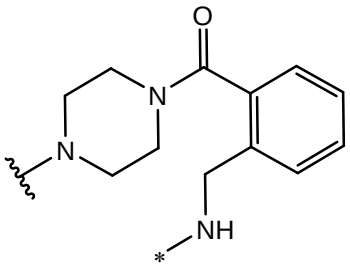
(L34) ,



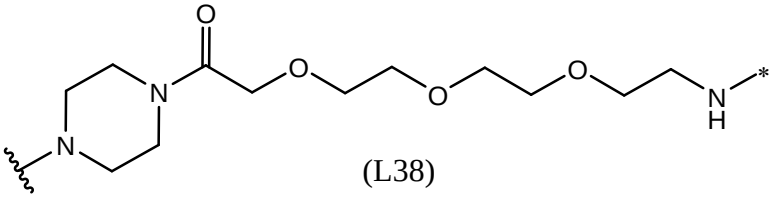
(L35) ,



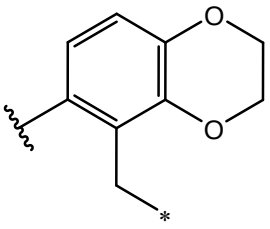
(L36) ,



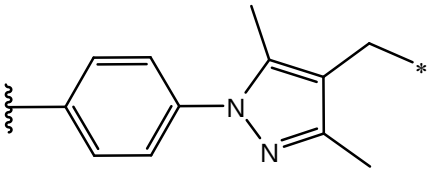
(L37) ,



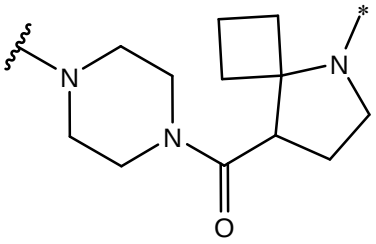
(L38) ,



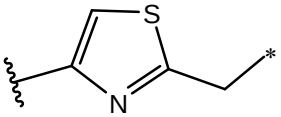
(L39) ,



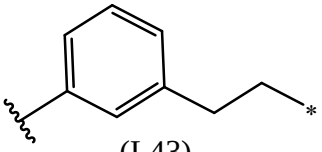
(L40) ,



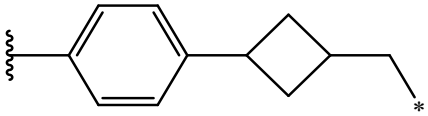
(L41) ,



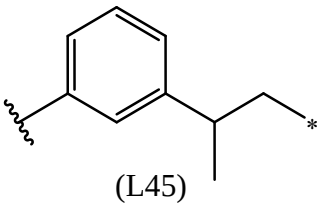
(L42) ,



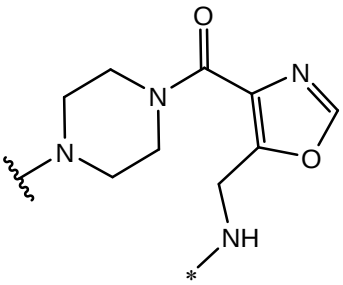
(L43) ,



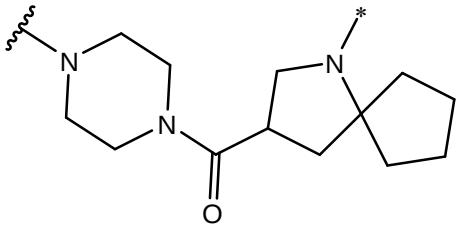
(L44) ,



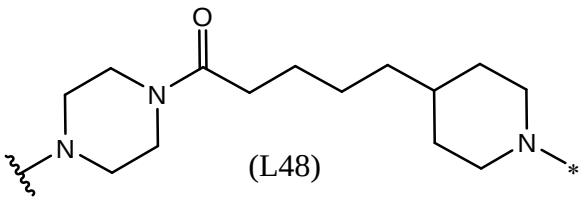
(L45) ,

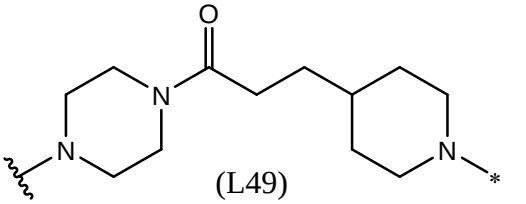


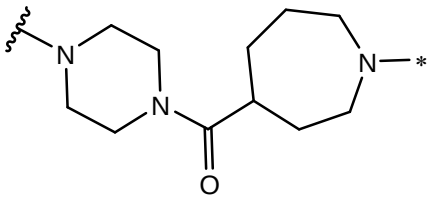
(L46) ,

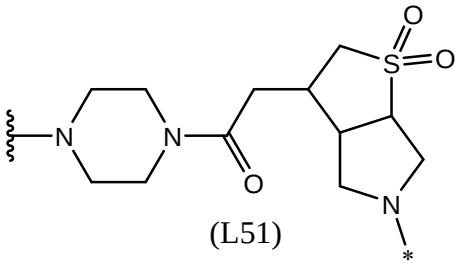


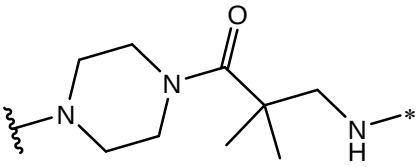
(L47) ,

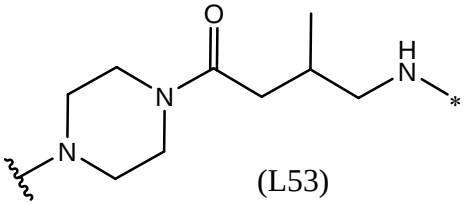

(L48),

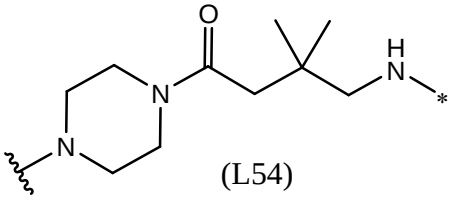

(L49),

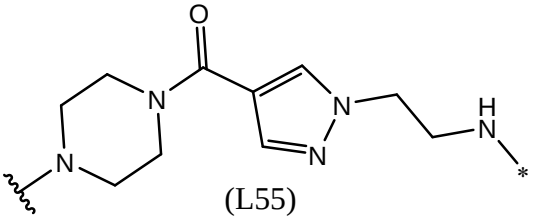

(L50),

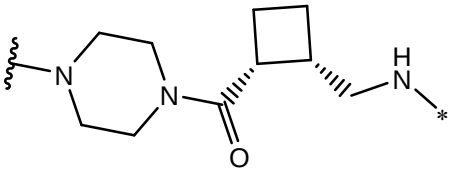

(L51),

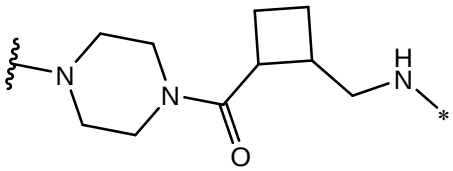

(L52),

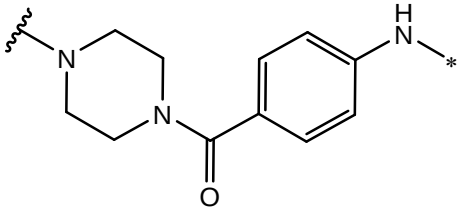

(L53),

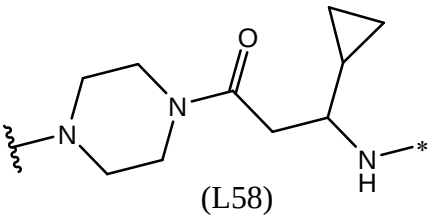

(L54),

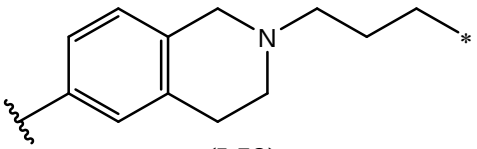

(L55),


(L56),

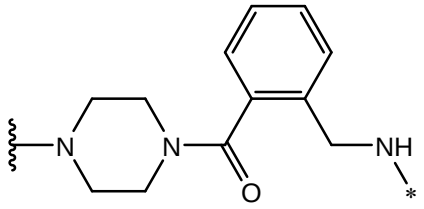

(L56a),


(L57),

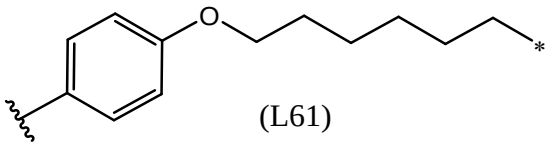

(L58),



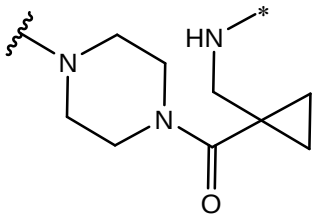
(L59) ,



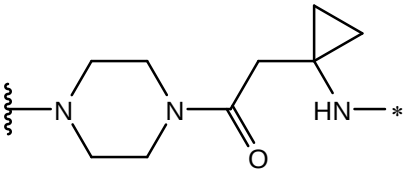
(L60) ,



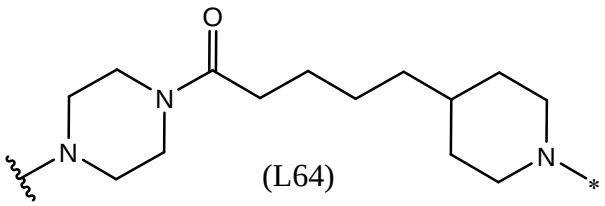
(L61) ,



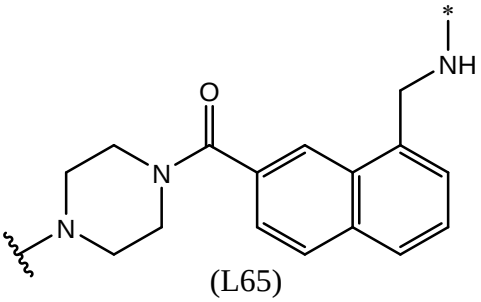
(L62) ,



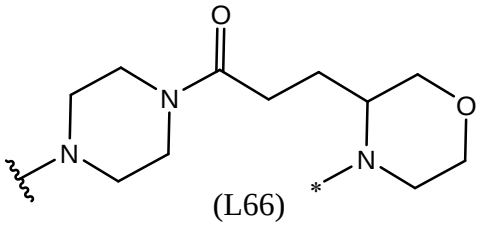
(L63) ,



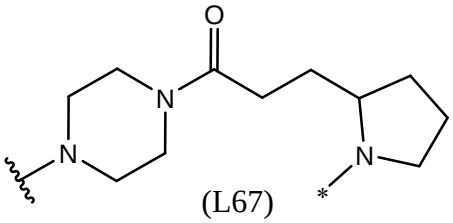
(L64) ,



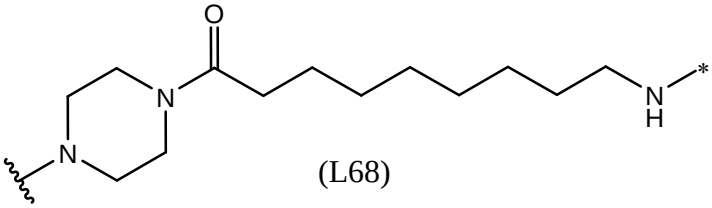
(L65) ,



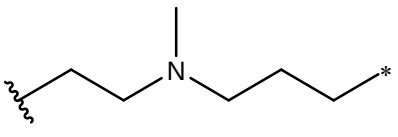
(L66) ,



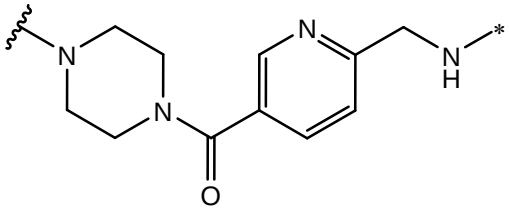
(L67) ,



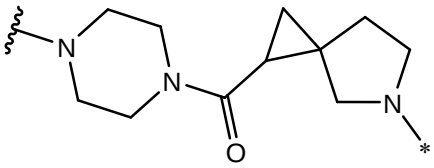
(L68) ,



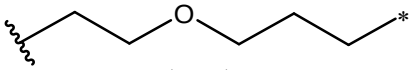
(L69) ,



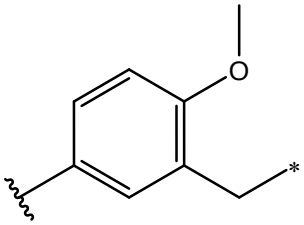
(L70) ,



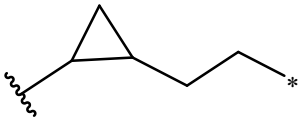
(L71) ,



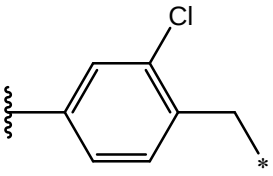
(L72) ,



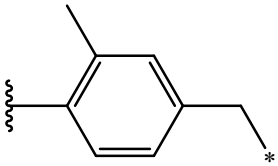
(L73) ,



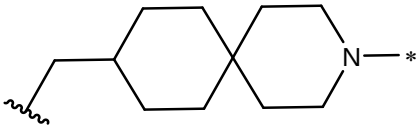
(L74) ,



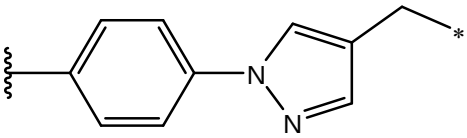
(L75) ,



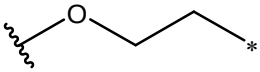
(L76) ,



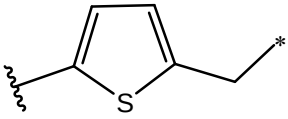
(L77) ,



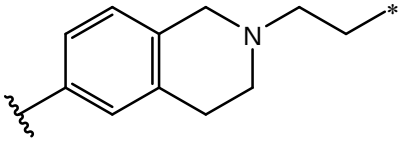
(L78) ,



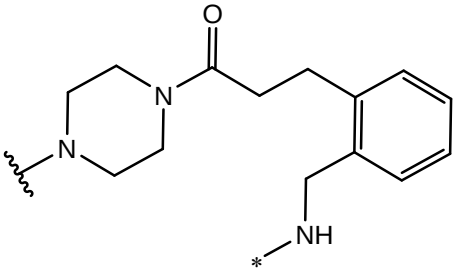
(L79) ,



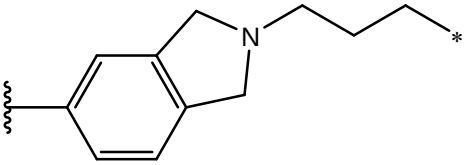
(L80) ,



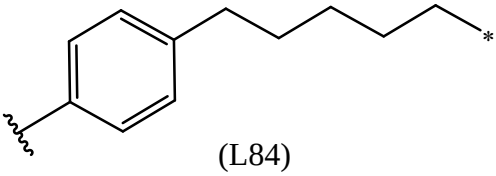
(L81) ,



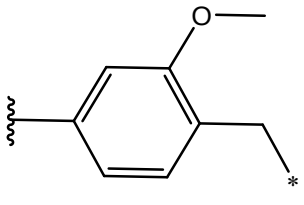
(L82) ,



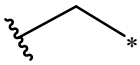
(L83) ,



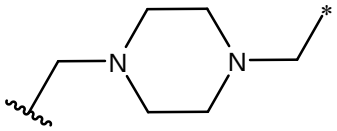
(L84) ,



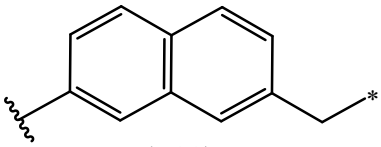
(L85) ,



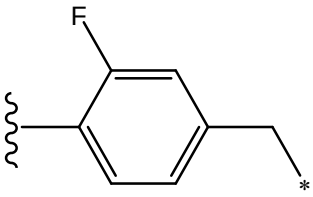
(L86) ,



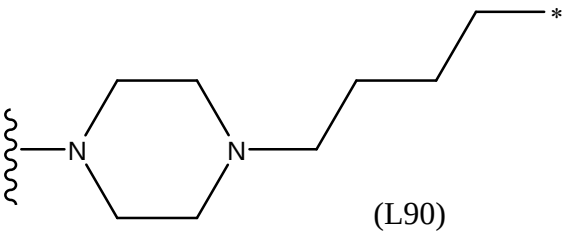
(L87) ,



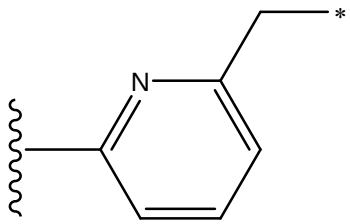
(L88) ,



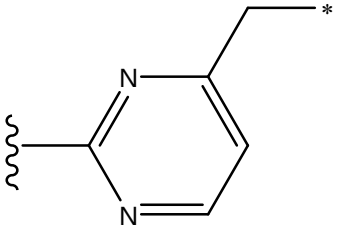
(L89) ,



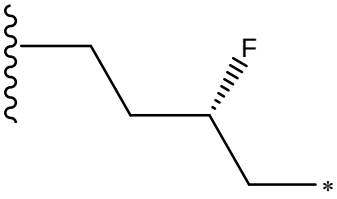
(L90) ,



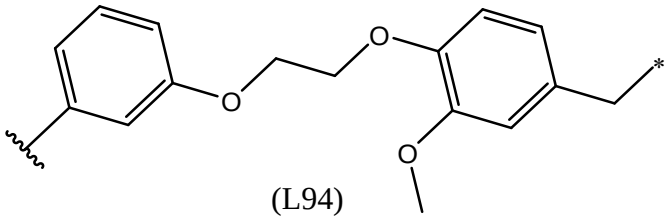
(L91) ,



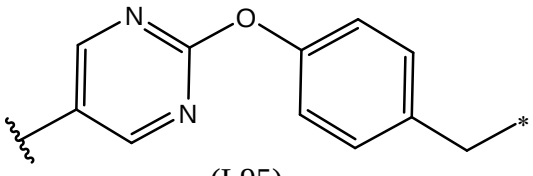
(L92) ,



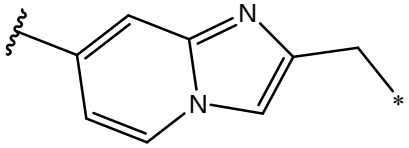
(L93) ,



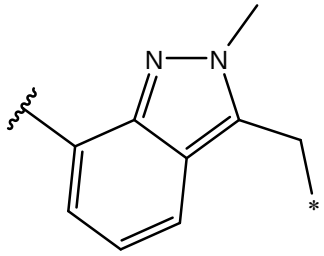
(L94) ,



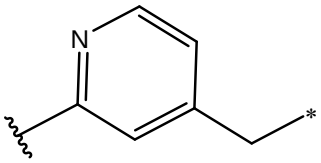
(L95) ,



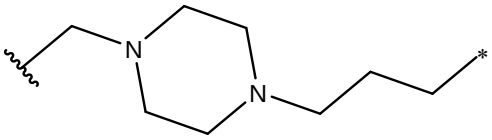
(L96)



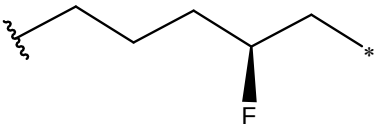
(L97)



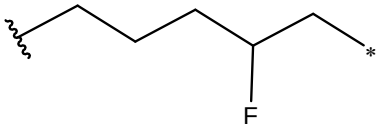
(L98)



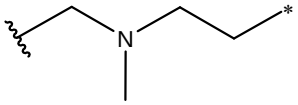
(L99)



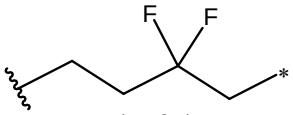
(L100)



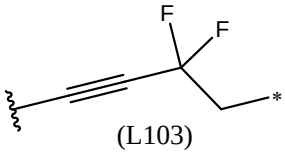
(L100a)



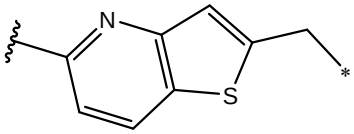
(L101)



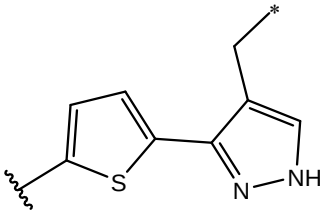
(L102)



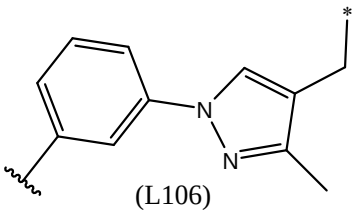
(L103)



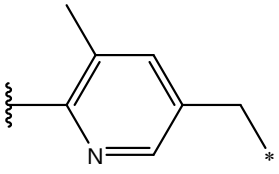
(L104)



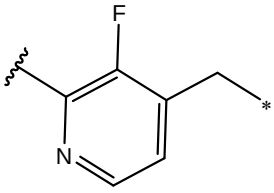
(L105)



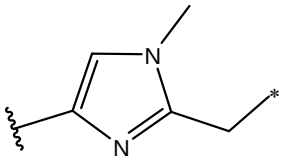
(L106)

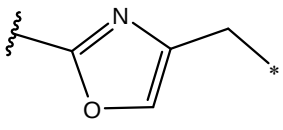


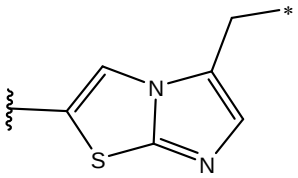
(L107)

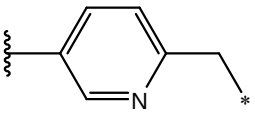


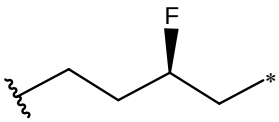
(L108)

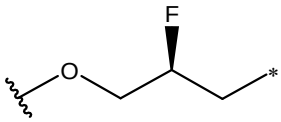

(L109)

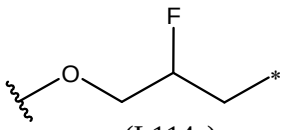

(L110)

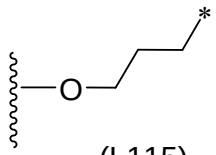

(L111)

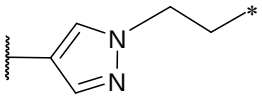

(L112)


(L113)

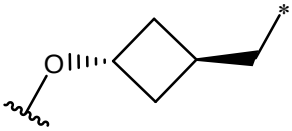

(L114)


(L114a)


(L115)

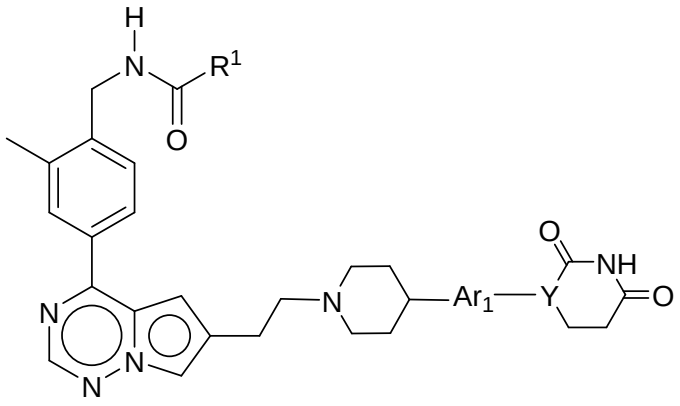

(L116)

o


(L117)

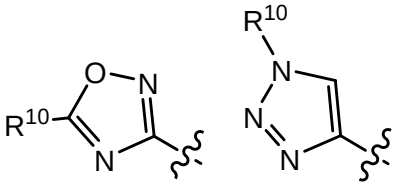
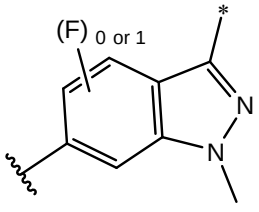
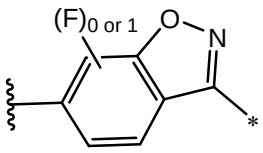
, en donde * — representa un enlace a DSM; — representa un enlace a BTK; y las definiciones para las otras variables son como se define en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigesimoprimera, trigesimosegunda, trigesimotercera, trigesimocuarta, trigesimoquinta, trigesimosexta, trigesimosexta, trigesimoséptima, trigesimoctava, trigesimonovena, cuadragésima, cuadragesimoprimera, cuadragesimosegunda, cuadragesimotercera, cuadragesimocuarta, cuadragesimoquinta, cuadragesimosexta, cuadragesimoséptima, cuadragesimoctava, cuadragésimo novena, quincuagésima, quincuagésimo primera, quincuagesimosegunda, quincuagesimotercera, quincuagesimocuarta, quincuagesimoquinta, quincuagesimosexta, quincuagesimoséptima, quincuagesimoctava,quincuagesimonovena, sextuagésima, sextuagesimoprimera, sextuagesimosegunda, sextuagesimotercera, sextuagesimocuarta, sextuagesimoquinta, sextuagesimosexta, sextuagesimoséptima, sextuagesimoctava, sextuagesimonovena, septuagésima,septuagesimoprimera, septuagesimosegunda, septuagesimotercera, septuagesimocuarta, septuagesimoquinta, septuagesimosexta, septuagesimoséptima, septuagesimoctava, septuagesimonovena u octagésima modalidad

En una nonagésima realización, el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



(A-V),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde: R^1 es 1,2,4-oxadiazolilo o triazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con R^{10}, en donde R^{10} es alquilo C_{1-4}; Y es N o CH; y Ar_1 es indozolilo o benzoisoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y alquilo C_{1-2}.

En una nonagesimoprimera modalidad, el compuesto está representado por la fórmula (A-V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es  (C4) o (C26); y Ar_1 es  , o  , en donde * — representa un enlace a Y; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la nonagésima modalidad.

En una nonagesimosegunda modalidad, el compuesto está representado por la fórmula (A-V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} es $–C(CH_3)_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definen en la nonagésima o nonagesimoprimera modalidad.

En una nonagesimotercera modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de uno cualquiera de los Ejemplos 1-300 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

III. COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USOS

Otro aspecto de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo descrito en una cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente) pueden usarse para provocar la degradación de las proteínas Btk. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente) pueden usarse para modular (*p. ej.*, disminuir) el nivel de las proteínas Btk. En algunas modalidades, los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en una cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente) pueden usarse para modular (p. ej., disminuir) la actividad de Btk, o para afectar de otro modo las propiedades y/o comportamiento de Btk, p.ej., estabilidad, fosforilación, actividad cinasa, interacciones con otras proteínas, etc.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para disminuir los niveles de proteína de Btk y/o actividad enzimática de Btk. En algunas modalidades, tales métodos incluyen poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente).

Un aspecto de la presente descripción incluye un método para tratar un trastorno que responde a la degradación de Btk y/o la inhibición de la actividad de Btk en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en una cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente), o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

En una modalidad, la presente invención proporciona métodos para tratar trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios y cánceres en un sujeto que los necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo descrito en una cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente), o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

El término "trastornos autoinmunitarios" incluye enfermedades o trastornos que implican una respuesta inmunitaria inapropiada contra antígenos nativos, como la encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), la enfermedad de Addison, la alopecia areata, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), la anemia hemolítica autoinmunitaria, la hepatitis autoinmunitaria, el penfigoide ampolloso (BP), enfermedad celíaca, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de

Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, pénfigo vulgaris, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjogren, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener. El término "trastornos inflamatorios" incluye enfermedades o trastornos que implican inflamación aguda o crónica tales como alergias, asma, prostatitis, glomerulonefritis, enfermedad pélvica inflamatoria (PID), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, p.ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lesión por reperfusión, artritis reumatoide, rechazo de trasplantes y vasculitis. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar la artritis reumatoide o el lupus. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar la esclerosis múltiple. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar el lupus eritematoso sistémico o la dermatitis atópica.

Los compuestos de la presente descripción (*p. ej.*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en una cualquiera de las modalidades primera a sexta descritas anteriormente) pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado entre cánceres de tumores sólidos y cánceres hematopoyéticos.

El término "cáncer" incluye enfermedades o trastornos que implican un crecimiento celular anormal y/o proliferación, como glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas), carcinoma gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de páncreas, carcinoma de las vías biliares, carcinoma de ovario, carcinoma de endometrio, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma (p. ej., linfoma anaplásico de células grandes), leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda, leucemia de células T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno y cáncer de colon (p. ej., inestabilidad de microsatélites-cáncer colorrectal alto). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la leucemia o el linfoma.

Los ejemplos de cánceres de tumores sólidos incluyen cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón; cáncer de la unión esofágica y esofagogástrica, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer hepatobiliar, cáncer de páncreas, cáncer de piel no melanoma, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hueso, cáncer neuroendócrino, cáncer de mesotelioma, cáncer testicular, timoma y carcinoma tímico, y cáncer de tiroides.

Los ejemplos de cánceres hematopoyéticos incluyen neoplasias de células B (incluidas neoplasias malignas de células B raras), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante, leucemia de células pilosas, neoplasias histiocíticas y dendríticas.

Los ejemplos de neoplasmas de células B incluyen leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de la zona marginal , linfoma inmunoblástico de células grandes, síndrome de Richter y linfoma linfoblástico B precursor, mieloma múltiple primario y secundario, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar, linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma de células B grandes del mediastino (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide y leucemia linfoblástica aguda.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL) y macroglobulinemia de Waldenstrom.

En una modalidad, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (LLC). En otra modalidad, el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" y "paciente" se pueden usar indistintamente y significa un mamífero que necesita tratamiento, *p. ej.*, animales de compañía (*p. ej.*, perros, gatos y similares), animales de granja (*p. ej.*, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (*p. ej.*, ratas, ratones, cobayos y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a obtener el efecto fisiológico y/o farmacológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente el grado de la enfermedad, trastorno o síndrome; mejorar o aliviar un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de avance de la enfermedad, trastorno o síndrome.

La dosis eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto puede ser de 10 µg - 500 mg.

La administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero comprende cualquier método de administración adecuado. Administrar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero incluye administrar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por vía tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, por inhalación, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea al mamífero. Administrar un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero también incluye la

administración tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, por inhalación, intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea a un mamífero, un compuesto que se metaboliza dentro o sobre una superficie del cuerpo del mamífero a un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, puede administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes u obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos aproximadamente 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico.

Las formas de dosificación farmacéutica ilustrativas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles. En todos los casos, la forma farmacéutica definitiva debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos pueden ser el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que pueden producir un polvo

del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional que se desee presente en las soluciones filtradas previamente estériles.

Los portadores sólidos ilustrativos pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos.

Las dosis útiles de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento pueden determinarse comparando su actividad in vitro y su actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis efectivas en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE. UU. Nº 4,938,949, que se incorpora por referencia en su totalidad.

La cantidad de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento, requerida para su uso en el tratamiento, puede variar no solo con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente y puede ser, en última instancia, a discreción del médico o clínico tratante. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento puede administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 0,01 a 10 mg, o de 0,05 a 1 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas modalidades, una dosis de 5 mg/kg o menos puede ser adecuada.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados.

El método descrito puede incluir un kit que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento y material instructivo que puede describir la administración de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento o una composición que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento para una celda o un sujeto. Esto debe interpretarse para incluir otras modalidades de kits que son conocidos por los expertos en la técnica, como un kit que comprende un disolvente (como estéril) para disolver o suspender un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento o una composición antes de administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento o una composición a una célula o un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un ser humano.

EJEMPLOS

Las abreviaturas y los acrónimos utilizados en el presente documento incluyen los siguientes:

AcOH = ácido acético;

Aq. = acuoso;

Bn = bencilo;

boc = carbonilo terc-butoxi;

br = amplio;

ºC = grados Celsius;

CDCl3 = deuterocloroformo;

CO_2 = dióxido de carbono;

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio;

δ= cambio químico;

d = doblete;

dd = doble doblete;

DCE = 1,2-dicloroetano

DCM = diclorometano;

DIPEA = N-etildiisopropilamina o N,N-diisopropiletilamina;

DMF = N,N-dimetilformamida;

DMSO: dimetilsulfóxido;

DMSO-d6 = sulfóxido de hexadeuterodimetilo;

Et = etilo;

Et_2O = éter;

EtOH = etanol;

EtOAc: acetato de etilo;

Equiv. = equivalente;

g = gramo;

HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

HBr = bromuro de hidrógeno;

HCl = ácido clorhídrico;

^{1}H NMR = resonancia magnética nuclear de protones;

H_2O= agua;

HPLC = cromatografía líquida a presión elevada

h = hora;

K_2CO_3 : carbonato de potasio;

$KHSO_4$ = bisulfato de potasio;

KOAc = acetato de potasio;

K_3PO_4 = fosfato de potasio tribásico;

l = litro;

LCMS = espectrometría de masas mediante cromatografía líquida;

m = multiplete;

M = molar;

Me = metilo;

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol;

mg = miligramo;

MHz = megahercios;

mins = minutos;

ml = mililitros;

mmol = milimol;

MS m/z = pico de espectro de masas;

N_2 = nitrógeno;

Na_2CO_3 = carbonato de sodio;

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio

NaOH = hidróxido de sodio;

Na_2SO_4 = sulfato de sodio;

NH_3 = amoníaco;

NH_4Cl = cloruro de amonio;

Pd(amphos)Cl_2 = Bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfano) dicloropaladio(II)

Pd/C = paladio sobre carbono;

Pd(dppf)Cl_2 =[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);

$POCl_3$ = cloruro de fosforilo

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio

q = cuarteto;

RT = temperatura ambiente;

s = singlete;

sat. = saturado;

SFC: cromatografía de fluido supercrítico;

Si-CBH = cianoborohidruro unido a sílice

SiO_2 = dióxido de silicio;

SOR = rotacion especifica

soln. o sol. = solución;

t = triplete;

TBAI = yoduro de tetra-n-butilamonio

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio;

TEA = trietilamina;

TFA = ácido trifluoroacético;

Tf_2O= anhídrido trifluorometanosulfónico;

THF: tetrahidrofurano;

TLC = cromatografía de capa fina;

µL = microlitros;

µmol = micromol

I. Métodos analíticos

NMR

Especificaciones del instrumento:

Bruker AVANCE DRX 500

Varian UNITYplus 400

LC/MS

Especificaciones del instrumento:

Sistema Agilent 1200 Series LC/MSD con DAD\ELSD Alltech 3300 y Agilent LC\MSD G6130A, espectrómetro de masas G6120B.

Sistema Agilent Technologies 1260 Infinity LC/MSD con DAD\ELSD Alltech 3300 y Agilent LC\MSD espectrómetro de masas G6120B.

Sistema Agilent Technologies 1260 Infinity II LC/MSD con DAD\ELSD G7102A 1290 Infinity II y Agilent LC\MSD espectrómetro de masas G6120B.

Sistema Agilent 1260 Series LC/MSD con DAD\ELSD y Agilent LC\MSD (G6120B) espectrómetro de masas.

Sistema UHPLC Agilent 1290 Series LC/MSD con DAD\ELSD y Agilent LC\MSD espectrómetro de masas (G6125B).

Método LC 2 min:

Volumen de inyección: 0,5 µl

Temperatura de la columna: 60°C

Escaneo UV: 207 – 223 nM

246 – 262 nM

272 - 288 nM

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4,6x30 mm 2,7 µm

con UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6x 5 mm 2,7 µm

Fase móvil A: 0,1% FA en agua

Fase móvil B: 0,1% FA en acetonitrilo

Detalles de elución

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% A	% B
0,00	3,00	99	1
0,01	3,00	99	1
1,5	3,00	0	100
1,73	3,00	0	100
1,74	3,00	99	1

Método LC 6 min:

Volumen de inyección: 0,5 µl

Temperatura de la columna: 60°C

Escaneo UV: 207 – 223 nM

246 – 262 nM

272 - 288 nM

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4,6x30 mm 2,7 µm

con UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6x 5 mm 2,7 µm

Fase móvil A: 0,1% FA en agua

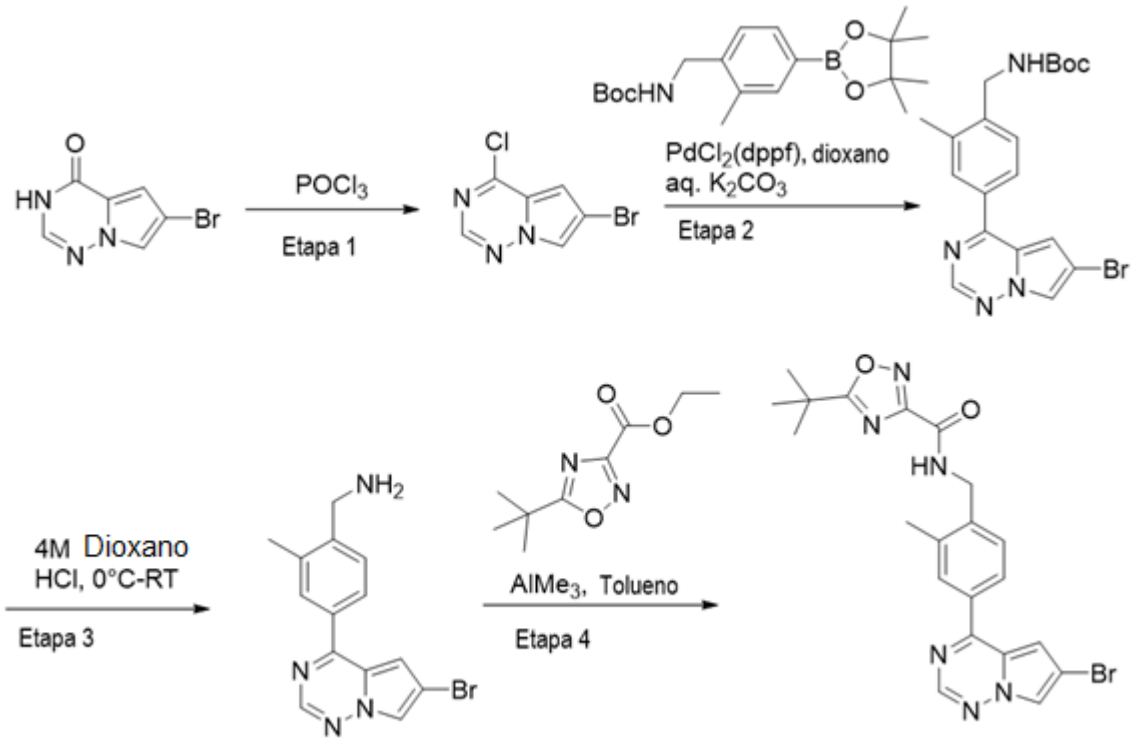
Fase móvil B: 0,1% FA en acetonitrilo

Detalles de elución

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% A	% B
0,00	1,5	99	1
0,01	1,5	99	1
5,00	1,5	0	100
5,99	1,5	0	100
6,00	1,5	99	1

II. Síntesis de precursores de enlazador BTK

Síntesis de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 6-bromo-3H-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (20 g, 93,45 mmol) en tolueno (75 ml) se añadió $POCl_3$ (659,12 g, 4,30 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró *alvacío*y se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 60-120, 0-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto 6-bromo-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (18 g, 76,66 mmol, 82,03 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 232,25 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de (2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)bencil)carbamato de terc-butilo (80 g, 230,38 mmol) en dioxano (350 ml) se añadió 6-bromo-4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (69,62 g, 299,49 mmol) a temperatura ambiente seguido de carbonato de potasio (95,52 g, 691,13 mmol) en agua (90 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente con gas argón y se añadió $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (8,43 g, 11,52 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con gas argón antes de calentarla a 50°C durante 16 horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo. (76 g, 173,02 mmol, 75,10

% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 417,0,3 $[M+H]^+$.

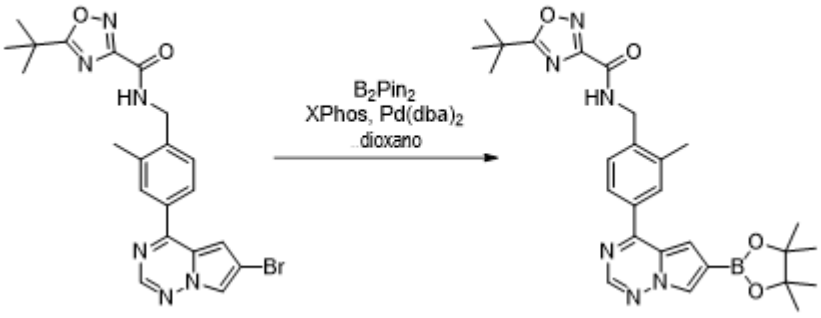
Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (15 g, 35,95 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota 4 M de HCl en dioxano (120 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se alcalinizó con solución saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400, 0-20 % de MeOH en DCM) para proporcionar [4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metanamina (11 g, 33,64 mmol, 93,57 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 316,95 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de sal de HCl (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil)metanamina (10 g, 28,28 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió 5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (6,73 g, 33,93 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió trimetilaluminio (2,04 g, 28,28 mmol, 2,72 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. Al completarse, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío alto para proporcionar el producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (8,6 g, 17,41 mmol, 61,56 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 469,21 $[M+H]^+$.

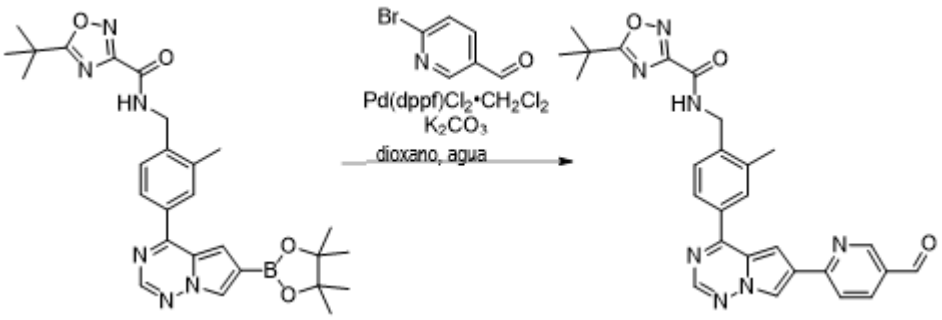
Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Una mezcla de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 213,07 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (216,42 mg, 852,27 µmol), acetato de potasio (41,82 mg, 426,14 µmol, 26,64

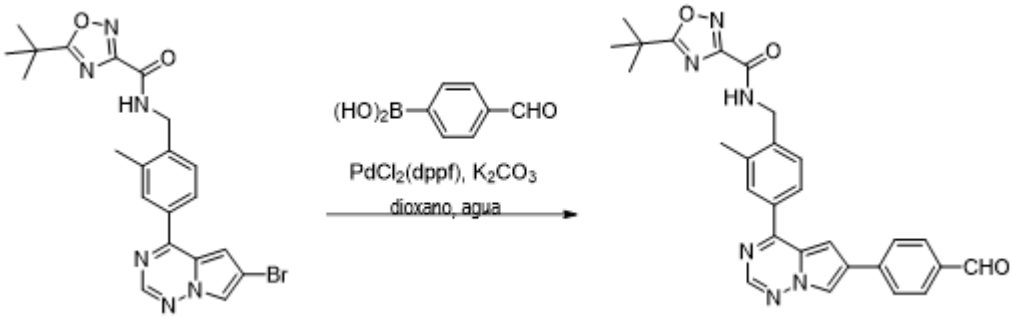
µL) y diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (20,31 mg, 42,61 µmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Se concentró y se filtró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar un residuo El residuo se purificó por prep-TLC (SiO_2, PE: EA = 1:1). 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (92 mg, 113,66 µmol, 53,35 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 517,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-formilpiridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



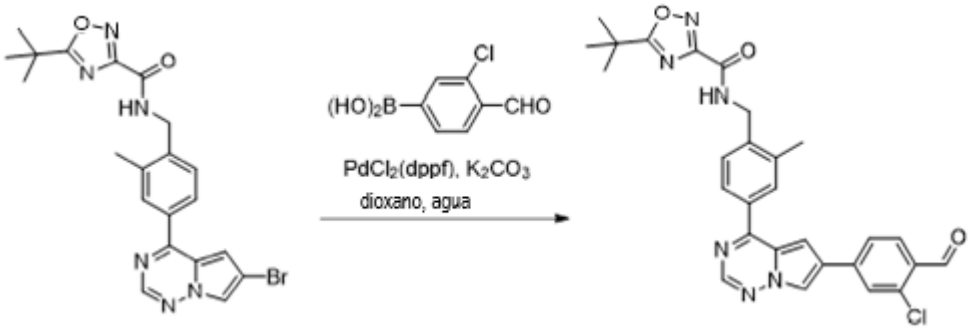
Una mezcla de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (92 mg, 178,16 µmol), 6-bromonicotinaldehído (66,28 mg, 356,31 µmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (14,55 mg, 17,82 µmol) y K_2CO_3 (73,87 mg, 534,47 µmol, 32,26 µL) en dioxano (1,6 ml) se desgasificó y purgó con $N_2$3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100ºC durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se sometió a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO_2, PE: EA = 2:3). 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-formilpiridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (40 mg, 66,92 µmol, 37,56 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 496,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (3,0 g, 6,39 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml) purgada con gas argón, se añadieron carbonato de potasio (2,65 g, 19,18 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (1,73 g, 11,51 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (467,71 mg, 639,20 µmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC y LC-MS. Al completarse la reacción, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (2,57 g, 4,57 mmol, 71,54 % de rendimiento). LC-MS (ES+): *m/z* 495,30 $[M+H]^+$.

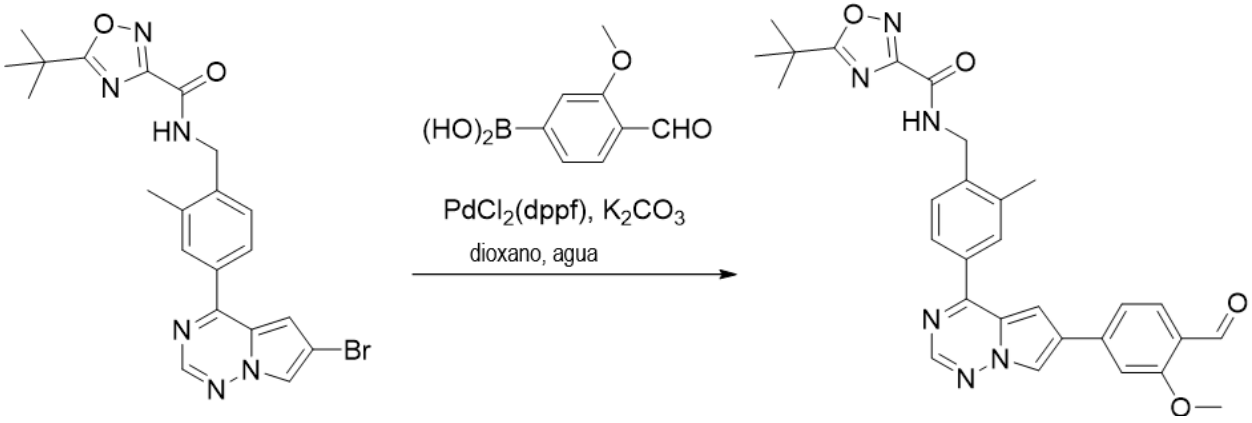
Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-cloro-4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxam



Una solución de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 213,07 µmol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (85,18 mg, 319,60 µmol) y carbonato de sodio (22,58 mg, 213,07 µmol) en H_2O (0,2 ml) y dioxano (0,8 ml) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (15,59 mg, 21,31 µmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo **=** 10/1 a 1/1) para proporcionar 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-cloro-4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (80 mg, 127,34 µmol, 59,76 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ^1H

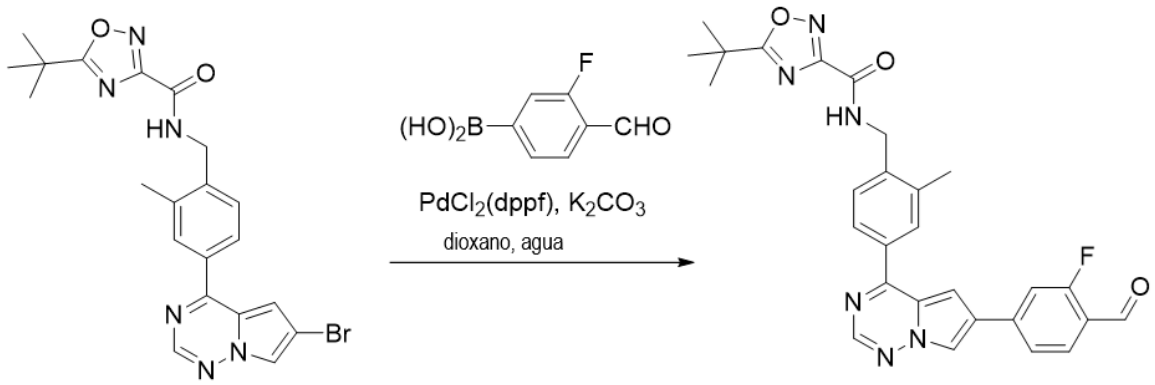
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,97 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). LC-MS (ES+): *m/z,* 529,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formil-3-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



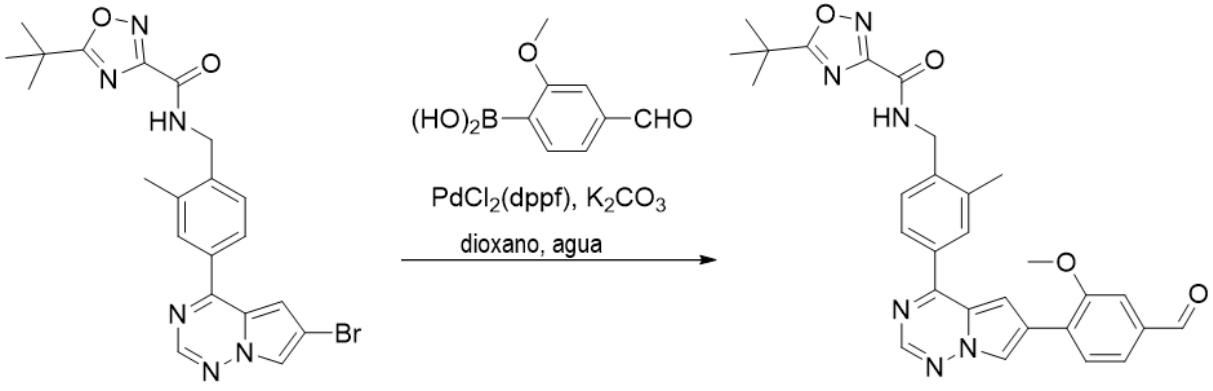
Una solución de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 213,07 µmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (83,77 mg, 319,60 µmol) y carbonato de sodio (22,58 mg, 213,07 µmol) en H_2O (0,2 ml) y dioxano (0,8 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15,59 mg, 21,31 µmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo **=** 10/1 a 1/1) . Compuesto 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formil-3-metoxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 168,52 µmol, 79,09 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,44 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,87 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 525,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-(3-fluoro-4-formil-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 213,07 µmol) y ácido (3-fluoro-4-formil-fenil)borónico (39,36 mg, 234,37 µmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), se añadió Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(7,80 mg, 10,65 µmol) y carbonato de sodio (67,75 mg, 639,20 µmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparatoria (gel de sílice, éter de petróleo /acetato de etilo = 3/1). Compuesto 5-terc-butil-N-[[4-[6-(3-fluoro-4-formil-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (60 mg, 117,07 µmol, 54,94 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 3H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,71 (br s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 513,4 $[M+H]^+$.

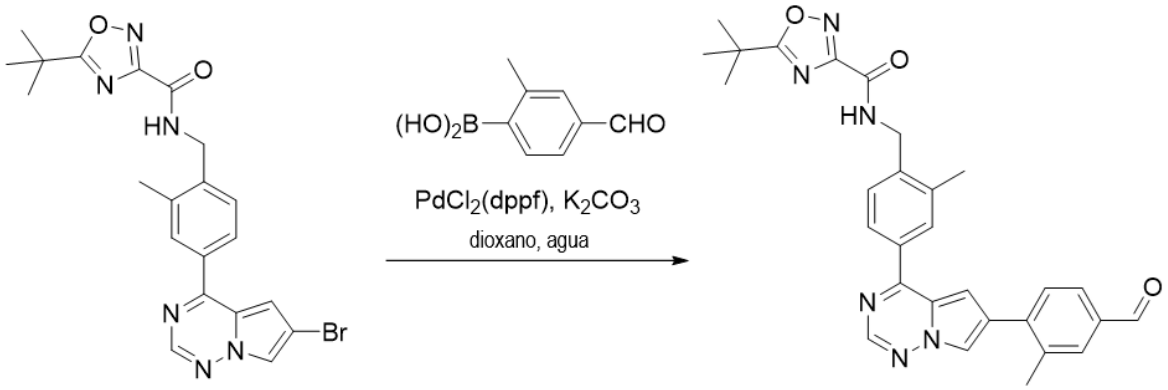
Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formil-2-metoxi-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (200 mg, 426,14 µmol) y ácido (4-formil-2-metoxi-fenil)borónico (84,36 mg, 468,75 µmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se añadió Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (15,59 mg, 21,31 µmol) y carbonato de sodio (135,50 mg, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. El

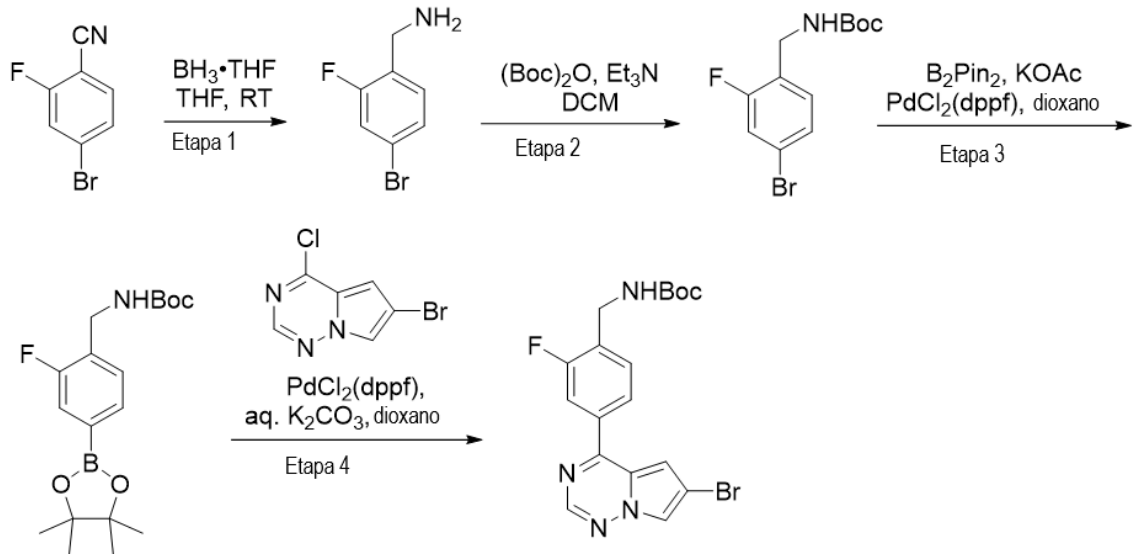
progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparatoria (gel de sílice, éter de petróleo /acetato de etilo = 3/1). Compuesto 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formil-2-metoxi-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (120 mg, 228,76 µmol, 53,68 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 525,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formil-2-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Una mezcla de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (100 mg, 213,07 µmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (83,90 mg, 340,91 µmol), Pd(dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$ (15,59 mg, 21,31 µmol) y carbonato de sodio (50 mg, 471,75 µmol) en dioxano (1 ml) y agua (81 µl) se desgasificó y se purgó con N_2tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el agua y el dioxano, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=6/1 a 5/1). Compuesto 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formil-2-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (81 mg, 130,41 µmol, 61,21 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,47 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 4,56 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,81 (s, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 2 H) 8,55 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,53 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 509,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

A la solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (65 g, 324,99 mmol) en THF seco (500 ml) se le añadió borano; tetrahidrofurano (solución 1 M) (83,79 g, 974,97 mmol, 95,43 ml) gota a gota a 0ºC en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con metanol (750 ml) a 0 °C con agitación durante más de 1 hora (Nota: la exotermia y la evolución del gas se controlaron cuidadosamente mediante la adición lenta como, así como enfriamiento externo). La mezcla de reacción inactivada se concentró para obtener la masa residual, que luego se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se añadió HCl (g) en 1,4-dioxano (solución 4 M) (59,25 g, 1,62 mol, 74,06 ml). gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y la masa solidificada se separó por filtración, se lavó con éter dietílico (500 ml), se secó para proporcionar la sal HCl de (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (62 g, 244,91 mmol, 75,36 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 187,32 [M+H-NH_3]$^+$.

Etapa 2:

A la solución agitada de sal de HCl de (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (70 g, 291,06 mmol) en DCM seco (2000 ml), se añadió gota a gota trietilamina (73,63 g, 727,65 mmol, 101,42 ml) a 20 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió gota a gota carbonato de terc-butoxicarbonilo y terc-butilo (69,88 g, 320,17 mmol, 73,48 ml) en DCM (500 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un período de 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (500 ml) y la capa orgánica se dividió. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3 x 500 ml), salmuera (1 x 200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro,

se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100/200, 2-5% de acetato de etilo en hexano) para producir N-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]carbamato de terc-butilo (64 g, 199,90 mmol, 68,68 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 247,88 $[M-56+H]^+$.

Etapa 3:

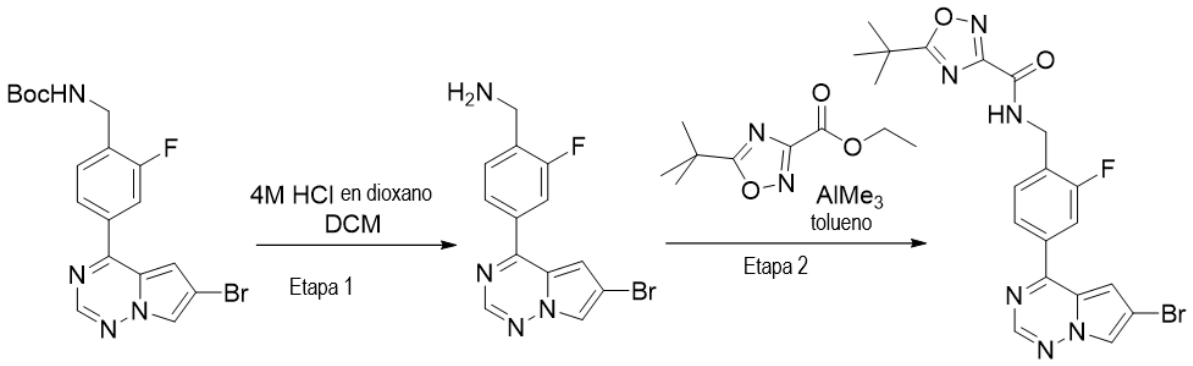
A la solución agitada de N-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]carbamato de terc-butilo (64 g, 210,42 mmol) en 1,4-dioxano seco (640 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (69,46 g, 273,54 mmol) seguido de acetato de potasio (51,63 g, 526,05 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 10 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,54 g, 2,10 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con gas argón durante otros 15 minutos antes de calentarla a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite, se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró hasta una masa residual, que se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2 × 300 ml), salmuera (1 × 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100/200, 5-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener el N-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (70 g, 179,37 mmol, 85,25 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 296,36 $[M-56+H]^+$.

Etapa 4:

A la solución agitada de 6-bromo-4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (25 g, 107,54 mmol) y (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)bencil)carbamato de terc-butilo (30,22 g, 86,03 mmol)) en dioxano seco (500 ml) se añadió carbonato de potasio (29,73 g, 215,09 mmol) seguido de agua (125 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 10 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (786,90 mg, 1,08 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con gas argón durante otros 15 minutos antes de calentarla a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró hasta una masa residual, que se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2 × 100 ml), salmuera (1 × 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 20-30 % en hexano) para proporcionar (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo (26 g, 60,78 mmol, 56,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 422,48 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorofenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-

oxadiazol-3-carboxamida



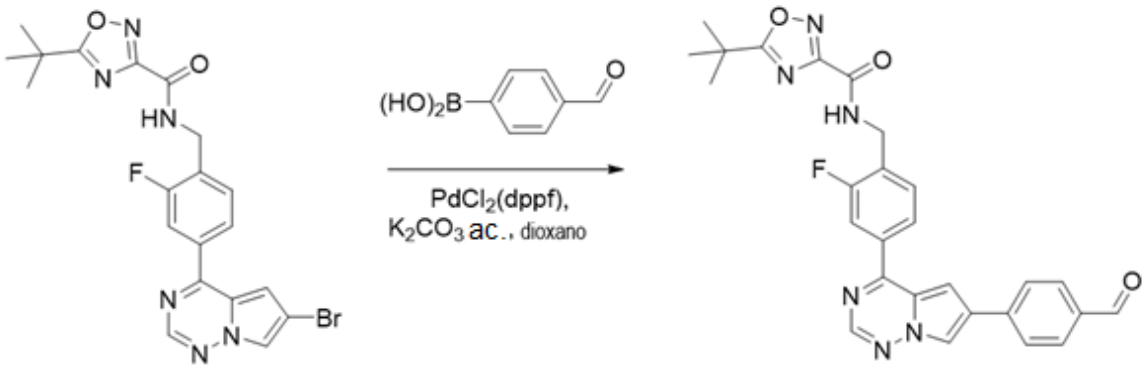
Etapa 1:

A una solución de (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo (10 g, 23,74 mmol) en DCM (100 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 10% MeOH/DCM. La capa orgánica se concentró para proporcionar [4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metanamina (7,5 g, 23,31 mmol, 98,19 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 321,28 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

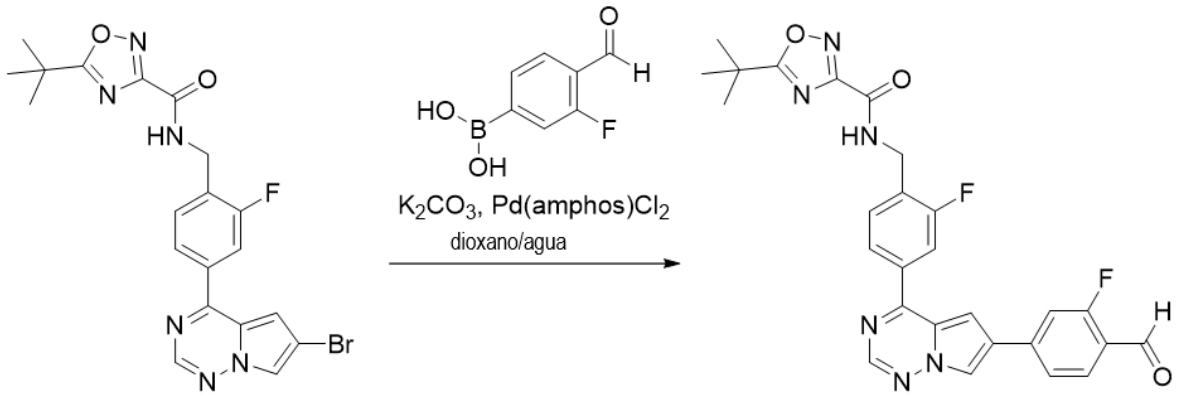
A una solución agitada de [4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metanamina (7,5 g, 23,35 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (9,26 g, 46,71 mmol) a 0 °C. Luego se añadió trimetilaluminio 2 M en tolueno (4,21 g, 58,38 mmol) y la reacción se dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se calentó durante 3 horas a 80 °C y el progreso se controló mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400, 80% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (4,5 g, 7,67 mmol, 32,84 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 473,27 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



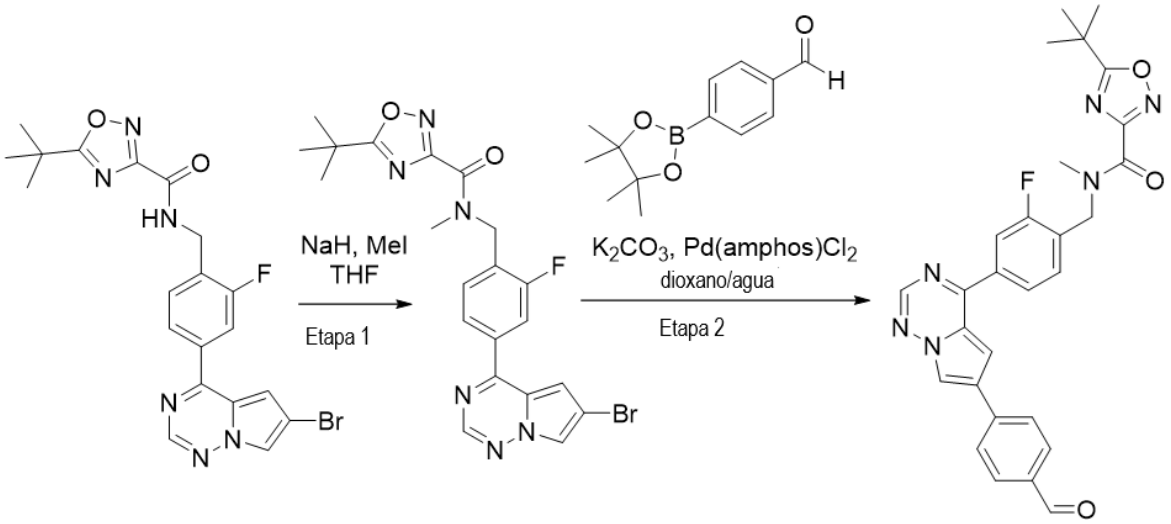
A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1 g, 2,11 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml) purgada con gas argón, se añadieron carbonato de potasio (876,02 mg, 6,34 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (506,88 mg, 3,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (154,60 mg, 211,28 µmol), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Al completarse, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,9 g, 1,75 mmol, 82,68 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 499,43 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(3-fluoro-4-formil-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1,5 g, 3,17 mmol) y ácido (3-fluoro-4-formil-fenil)borónico (798,32 mg, 4,75 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml) se añadió carbonato de potasio (1,31 g, 9,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de añadir $Pd(amphos)Cl_2$ (224,41 mg, 316,93 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(3-fluoro-4-formil-fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1,9 g, 3,08 mmol, 97,30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 517,62 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-N-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



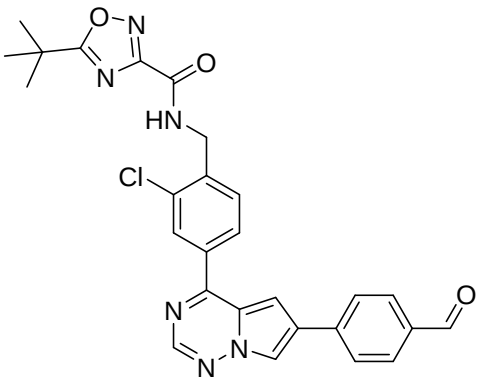
Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,5 g, 1,06 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (41,22 mg, 1,58 mmol) seguido de yodometano (149,95 mg, 1,06 mmol, 65,77 µL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-N-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,3 g, 548,57 µmol, 51,93 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 487,44 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

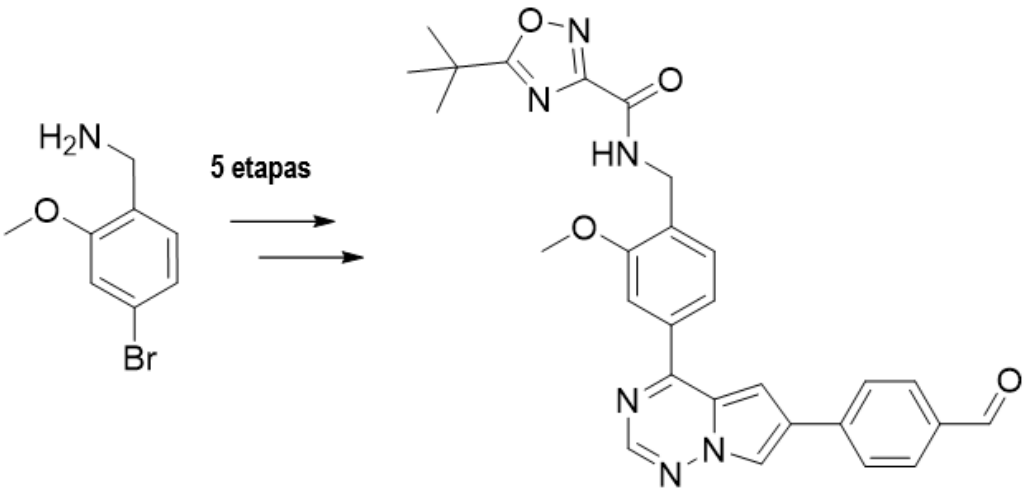
A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-N-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,3 g, 615,61 µmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (214,31 mg, 923,41 µmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se añadió carbonato de potasio (255,24 mg, 1,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de añadir Pd(amphos)Cl2 (43,59 mg, 61,56 µmol). La mezcla de reacción entonces se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-N-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,350 g, 390,68 µmol, 63,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-cloro-4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)--1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Los procedimientos usados son sustancialmente idénticos a los de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida,
excepto que se usó 4-bromo-2-cloro-benzonitrilo en lugar de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo.
5-(terc-butil)-N-(2-cloro-4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida LC-MS (ES^+): *m/z* 515,17 $[M+H]^+$.

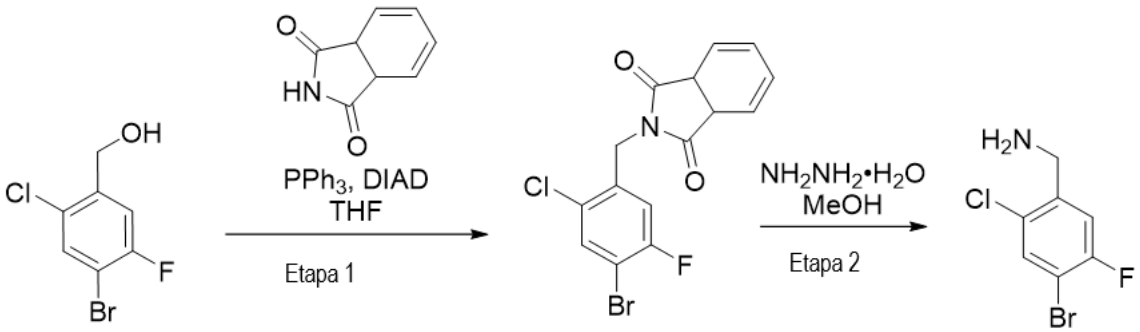
Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metoxibencil)--1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

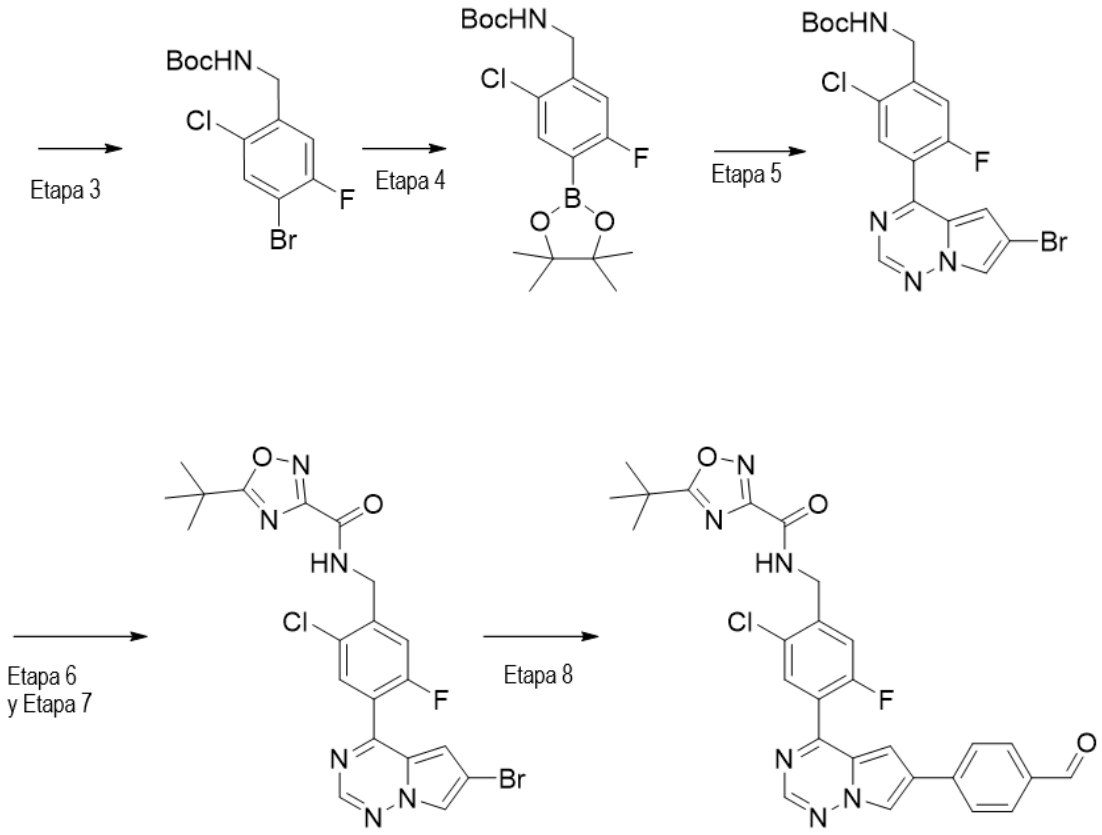


Los procedimientos utilizados son sustancialmente similares a los de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida, excepto que la síntesis comenzó con (4-bromo-2-metoxi-fenil)metanamina en lugar de (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina.

5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida LC-MS (ES^+): *m/z* 511,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

Una solución de (4-bromo-2-cloro-5-fluoro-fenil)metanol (94,0 g, 392,53 mmol) e isoindolina-1,3-diona (86,63 g, 588,80 mmol, 71,60 ml) en THF (1000 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir trifenilfosfano (154,44 g, 588,80 mmol). Esto fue seguido por la adición gota a gota de (NE)-N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (119,06 g, 588,80 mmol, 115,59 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se controló mediante TLC. Después de completarse, los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió DCM (100 ml) al residuo. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico (100 ml). A continuación, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[(4-bromo-2-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3a,7a-dihidroisoindol-1,3-diona (190,0 g, 314,53 mmol, 80,13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 368,07 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-[(4-bromo-2-cloro-5-fluoro-fenil)metil]isoindolina-1,3-diona (190,0 g, 515,49 mmol) en metanol (4000 ml) se añadió hidrato de hidrazina (129,03 g, 2,58 mol, 125,27 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C. La reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y la mayor parte

del metanol o los volátiles se eliminaron a presión reducida. La suspensión acuosa se acidificó con una solución de HCl 1 N (1000 ml) y se filtró. El filtrado (capa acuosa) se lavó con DCM (200 ml × 3) y se alcalinizó con NaOH 1N hasta que el pH fue 12 y se extrajo con DCM (200 ml × 3) y 9:1 DCM/MeOH (200 ml × 3).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir (4-bromo-2-cloro-5-fluoro-fenil)metanamina (65,0 g, 239,55 mmol, 46,47% de rendimiento) como un líquido gris claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 238,22 $[M+H]^+$.

Las etapas 3 a **8 tienen procedimientos idénticos a los de**5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Etapa 3:

N-[(4-bromo-2-cloro-5-fluoro-fenil)metil]carbamato de terc-butilo.

LC-MS (ES^+): *m/z* 238,22 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 4:

terc-butil-N-[[2-cloro-5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato. LC-MS (ES^+): *m/z* 330,41 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 5:

(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-cloro-5-fluorobencil)carbamato de terc-butilo.

LC-MS (ES^+): *m/z* 455,31$[M+H]^+$.

Etapa 6:

(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)metanamina.

LC-MS (ES^+): *m/z* 355,32 $[M+H]^+$.

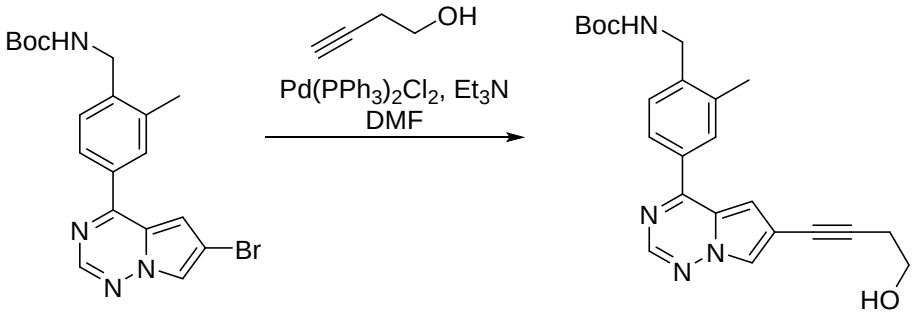
Etapa 7:

N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-cloro-5-fluorobencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida LC-MS (ES^+): *m/z* 507,43 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

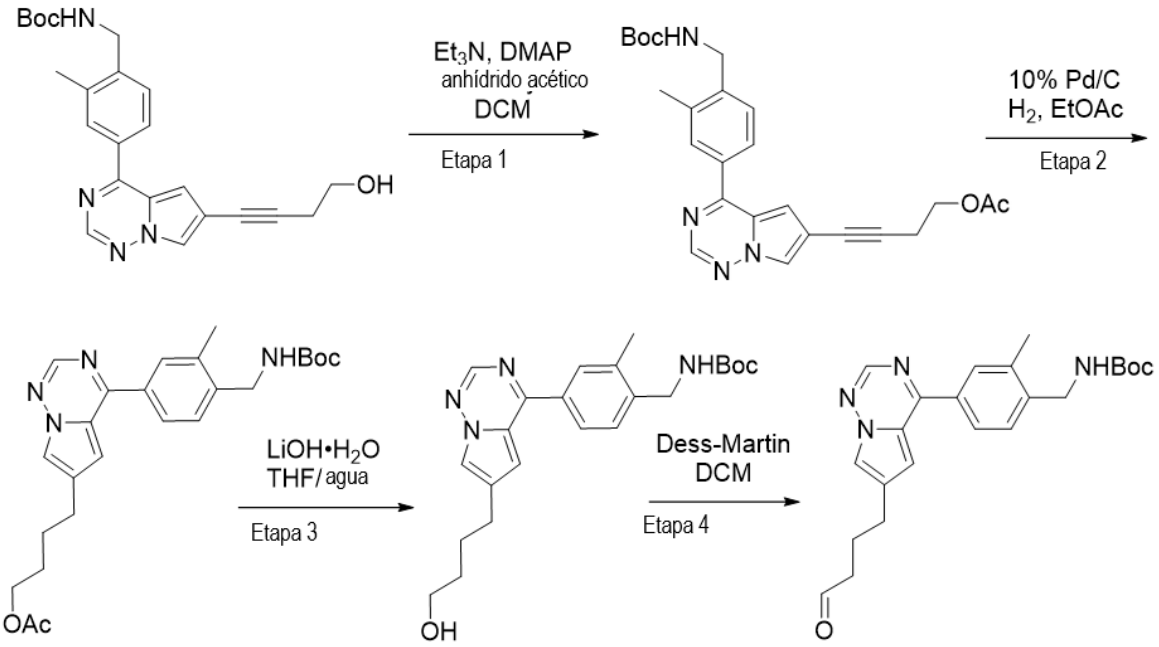
5-(terc-butil)-N-(2-cloro-5-fluoro-4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida LC-MS (ES^+): *m/z* 533,18 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo



Una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato (5 g, 11,98 mmol), but-3-in-1-ol (4,20 g, 59,90 mmol, 4,53 ml) y trietilamina (12,12 g, 119,80 mmol, 16,70 ml) en 1,4-dioxano (50 ml) purgado con gas argón durante 15 minutos. A continuación, se añadieron yoduro de cobre (760,38 mg, 2,40 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfano)paladio(II) (1,68 g, 2,40 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 2). El filtrado se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400, 0-100% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir terc-butilo N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato (4 g, 9,54 mmol, 79,64 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 407,46 $[M+H]^+$.

Síntesis de terc-butilo N-[[2-metil-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato



Etapa 1:

A una solución de N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,23 mmol) en DCM (9,40 ml) se añadieron trietilamina (622,36 mg, 6,15 mmol, 857,25 µL), DMAP (15,03 mg, 123,01 µmol) y anhídrido acético (251,15 mg, 2,46 mmol, 232,12 µL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró *al vacío* para producir el producto bruto de acetato 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]but-3-inil (0,5 g, 1,05 mmol, 85,00 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 449,45 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se añadió paladio sobre carbono (10 % peso por peso) (9,08 g, 85,28 mmol) a una solución de acetato 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]but-3-inil (9 g, 20,07 mmol) en acetato de etilo (100 ml) a 27 °C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar acetato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil (7,5 g, 14,58 mmol, 72,68 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 453,90 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

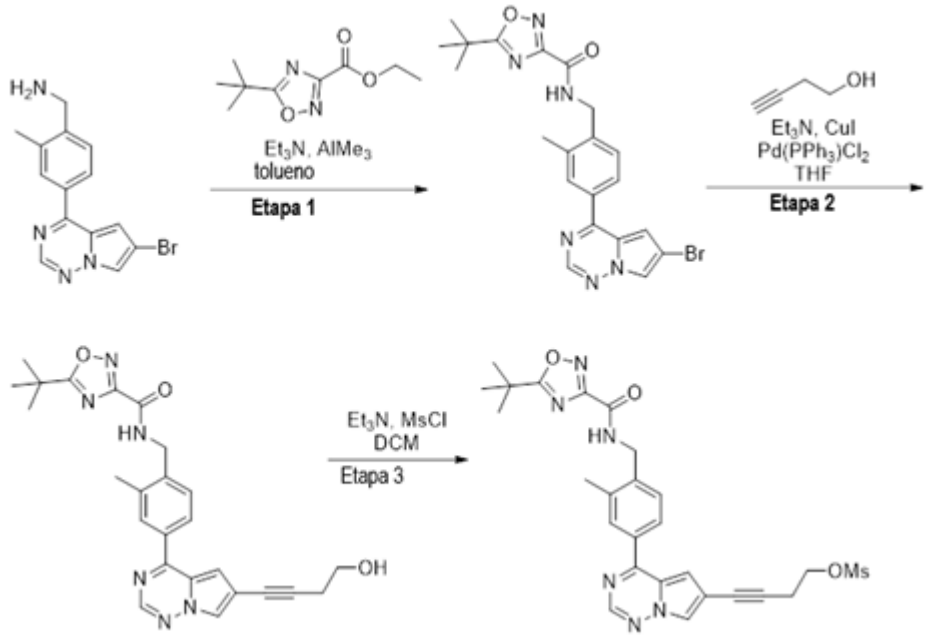
A una solución de acetato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil (7,5 g, 16,57 mmol) en THF (80 ml) y agua (20 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato, 98 % (6,95 g, 165,73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a 60 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción mediante TLC y LC-MS. Después de consumirse el material de partida, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[[4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,21 mmol, 67,61 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 411,48 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de N-[[4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,01 g, 2,46 mmol) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,57 g, 3,69 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C mientras se controlaba por TLC y LC-MS. Después de consumirse el material de partida, la reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una

almohadilla de célite. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[[2-metil-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,37 mmol, 55,73 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 409,46 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)but-3-in-1-il metanosulfonato



Etapa 1:

A una solución agitada de [4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metanamina (2,8 g, 8,83 mmol) en tolueno (60 ml) a 0ºC, se añadió trietilamina (2,68 g, 26,48 mmol, 3,69 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,27 g, 17,66 mmol, 1,57 ml) y la masa de reacción se agitó a 27ºC durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 5-(terc-butil)-1,2,4 -oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,75 g, 8,83 mmol) en tolueno (2 ml). Finalmente, la masa de reacción se dejó en agitación a 120 °C durante 2 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (sílice de malla 100-200, 0-50 % EA: gradiente de disolvente de éter de petróleo) para proporcionar N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (2,9 g, 6,13 mmol, 69,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 470,55 $[M+H]^+$.

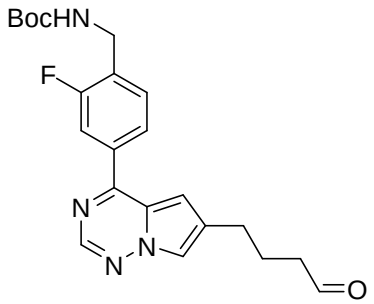
Etapa 2:

A una solución agitada de N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (500 mg, 1,07 mmol) en THF (5 ml), se añadió but-3-in-1-ol (89,60 mg, 1,28 mmol, 96,66 µL), yoduro de cobre (I) (24,35 mg, 127,84 µmol, 4,33 µL) y trietilamina (215,60 mg, 2,13 mmol, 296,97 µl), La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos y se añadió $Pd(PPh_3)Cl_2$ (17,95 mg, 25,57 µmol) y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El bruto resultante se purificó por fase inversa (0-100% gradiente de 0,1% FA en agua: ACN) para obtener 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (220 mg, 0,372 mmol, 34,93 % de rendimiento) como un sólido gomoso amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 459,78 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una suspensión de 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (220 mg, 479,81 µmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (54,96 mg, 479,81 µmol, 37,14 µl) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200; 0-30 % EA:PE gradiente de disolvente) para obtener metanosulfonato de 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]but-3-inil (200 mg, 324,08 µmol, 67,54 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 537,19 $[M+H]^+$.

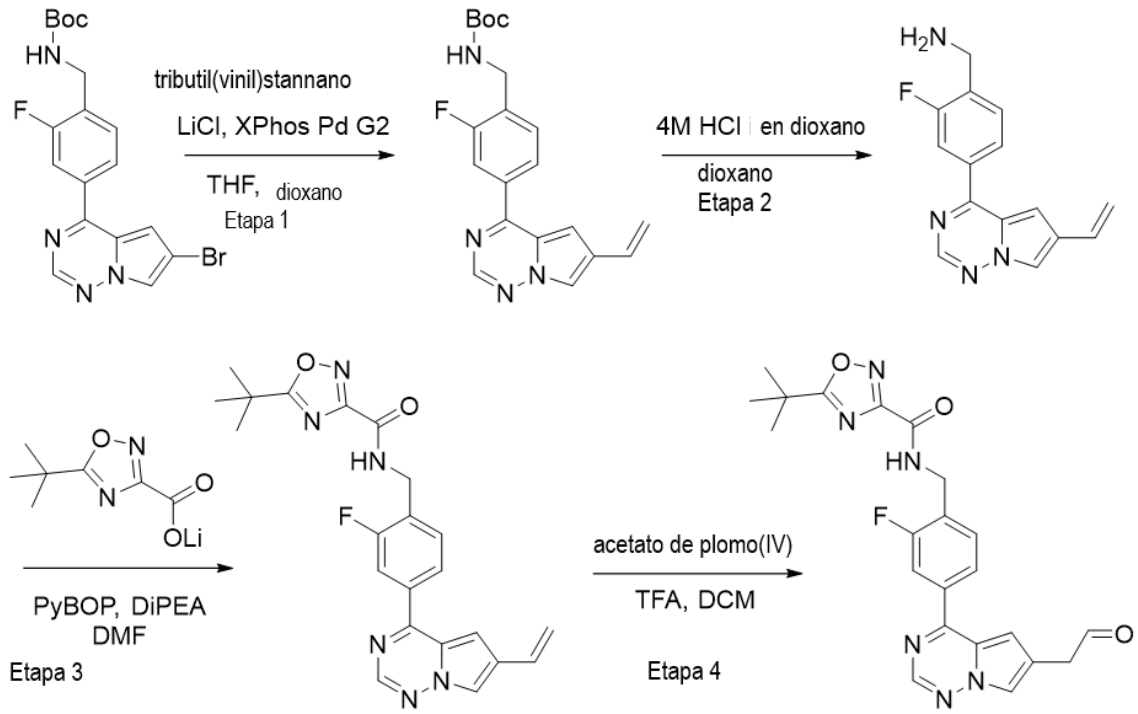
N-[[2-fluoro-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo se preparó siguiendo la síntesis de N-[[2-metil-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo



LC-MS (ES^+): *m/z* 413,46 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-

1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (4,3 g, 10,21 mmol) en THF (20 ml) se añadió tributil(vinil)estanano (12,95 g, 40,83 mmol, 11,88 ml) y se desgasificó durante 15 minutos. La solución se enfrió a 0 °C antes de agregar XPhos Pd G2 (1,20 g, 1,53 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se destiló a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para producir N-[[2-fluoro-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,6 g, 9,09 mmol, 89,03 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 369,41 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[2-fluoro-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2 g, 5,43 mmol) en dioxano (10 ml) en atmósfera inerte se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se controló por TLC y LC-MS. Una vez completado, el material bruto se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml), luego se secó para obtener clorhidrato de [2-fluoro-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metanamina (1,7 g, 5,39 mmol, 99,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 269,36 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

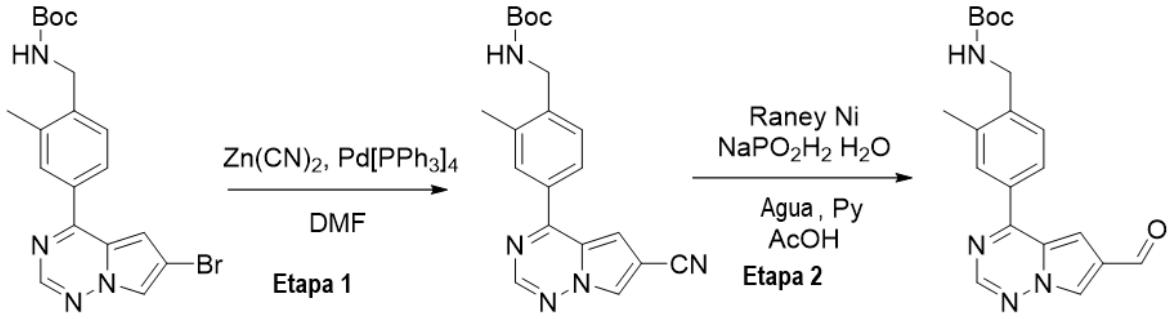
A una solución agitada de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (2,02 g, 11,48 mmol) en DMF

(10 ml) se añadió DIPEA (4,45 g, 34,45 mmol, 6,00 ml) y se agitó durante 5 min seguido de la adición de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (2,02 g, 11,48 mmol). Finalmente, se añadió PyBOP (4,48 g, 8,61 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con escamas de hielo para obtener un sólido. El sólido se filtró y purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (gel de sílice, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para obtener 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1 g, 2,11 mmol, 36,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 421,95 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1 g, 2,38 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (13,56 g, 118,92 mmol, 9,16 ml) a 0 °C seguido de la adición de tetraacetato de plomo (IV) (1,05 g, 2,38 mmol) a la misma temperatura y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El bruto se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,9 g, 1,44 mmol, 60,69 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ES^-): *m/z* 435,21 $[M-H]^-$.

Síntesis de N-[[4-(6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

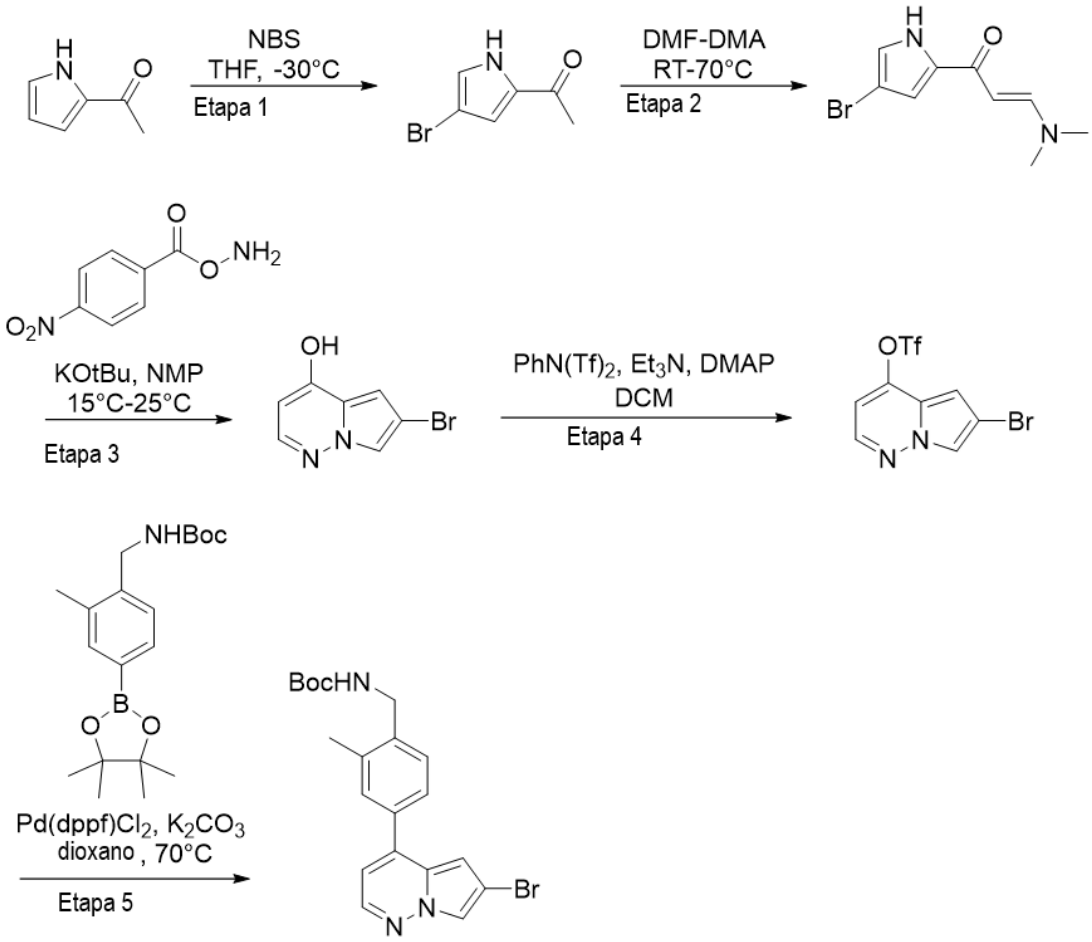
A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,98 mmol) y dicianuro de zinc (2,81 g, 23,96 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió tetrakis(trifenilfosfano)-paladio(0) (1,38 g, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se

agitó a 120 °C durante 40 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[[4-(6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,8 g, 10,20 mmol, 85,13 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 364,42 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-(6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,4 g, 9,36 mmol) en agua (8 ml), piridina (16 ml) y AcOH (8 ml) a 0 °C se añadió monohidrato de hipofosfito de sodio (8,27 g, 79,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió en porciones níquel Raney (3,4 g, 57,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se inactivó con agua (60 ml) y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[[4-(6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,2 g, 3,05 mmol, 32,56 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 367,24 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-[[4-(6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

A la solución agitada de 2-acetilpirrol (95 g, 870,56 mmol) en THF (10 ml) se le añadió amberlyst (0,09 g, 870,56 mmol), 1-bromopirrolidin-2,5-diona (154,95 g, 870,56 mmol, 73,78 ml) a -25°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la masa residual se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (1 × 100 ml), salmuera (1 × 100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna con gel de sílice (100/200 malla), y el producto se eluyó a 30-50 % EtOAc/Hexano para proporcionar el producto 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (154 g, 655,24 mmol, 75,27 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,12 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etan-1-ona (30 g, 159,56 mmol) se añadió tolueno (150 ml) y luego se calentó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de célite, se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se dividió del filtrado y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 10% Metanol/DCM como gradiente de eluyente para producir (*E*)-1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (24,5 g, 65,51 mmol,

41,06 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 242,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de terc-butóxido de potasio (83,08 g, 740,44 mmol) en NMP (1l) se añadió (E)-1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (120,0 g, 493,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C. Se añadió amino 4-nitrobenzoato (143,85 g, 789,80 mmol) y se agitó de 0 a -5 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS y TLC. Una vez completada la reacción, el pH se mantuvo en 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 6-bromopirrolo[1,2-b]piridazina-4-ol (40,0 g, 184,84 mmol, 37,44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 211,1 $[M-H]^-$.

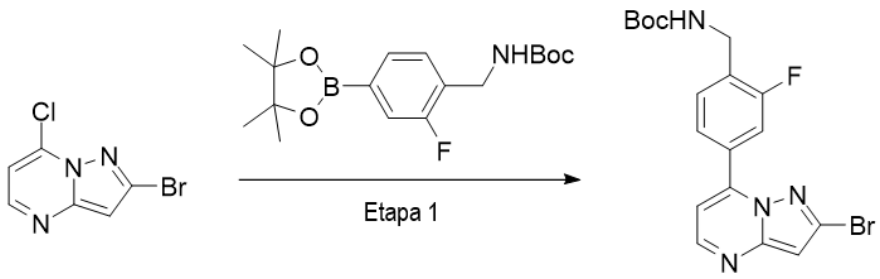
Etapa 4:

Una solución agitada de6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-ol (7,0 g, 32,86 mmol) en DCM (500 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C.Se añadieron secuencialmente trietilamina (9,98 g, 98,58 mmol, 13,74 ml), 4-dimetilaminopiridina (401,44 mg, 3,29 mmol) y N-fenil-N-(trifluorometoxisulfonil)sulfamato de trifluorometilo (19,19 g, 49,29 mmol) y se controló la reacción por LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con ácido cítrico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto bruto. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar trifluorometanosulfonato de (6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-il) (4,0 g, 11,51 mmol, 35,02 % de rendimiento) como un líquido incoloro. LC-MS (ES^-): *m/z* 343,1 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

En la atmósfera de argón, a una solución agitada de trifluorometanosulfonato de (6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-il) (6,0 g, 17,39 mmol) y N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (4,83 g, 13,91 mmol) en dioxano (80 ml)/agua (20 ml) se añadió carbonato de potasio (7,21 g, 52,16 mmol), $Pd(dppf)_{Cl2}$ (1,27 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas y la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida *al vacío*. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400) usando acetato de etilo en éter de petróleo como un eluyente para producir N-[[4-(6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5,5 g, 13,15 mmol, 75,61 % de rendimiento) como un sólido gomoso verde. LC-MS (ES^+): *m/z* 416,3 $[M+H]^+$.

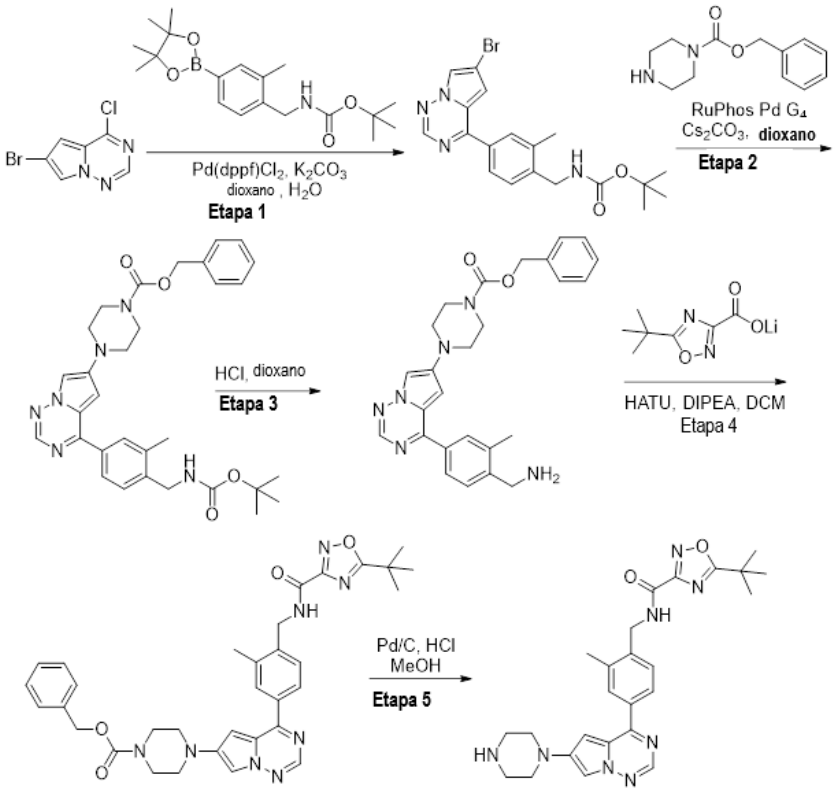
Síntesis de N-[[4-(2-bromopirazol[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

A una solución de 2-bromo-7-cloro-pirazol[1,5-a]pirimidina (2 g, 8,60 mmol) y N-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,42 g, 6,88 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió carbonato de potasio granulado (2,38 g, 17,21 mmol) en agua (8 ml) y se purgó con N_2 durante 15 min. Luego, se añadió Pd(dppf)Cl_2 (314,76 mg, 430,17 µmol) y se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de un lecho de célite y el filtrado se concentró para obtener el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Devisil, acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo) usando Biotage® para obtener N-[[4-(2-bromopirazol[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,6 g, 3,29 mmol, 38,26 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 421,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida :



Etapa 1:

Una solución de N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (41,3 g, 118,93 mmol), 6-bromo-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (27,65 g, 118,93 mmol), K_2CO_3 (49,31 g, 356,80 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4,86 g, 5,95 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y H_2O (90 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera inerte. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó en agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 720 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo (30,1 g, 68,52 mmol, 58% de rendimiento). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 8,49 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,42 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2:

N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil] metil]carbamato de terc-butilo (29 g, 69,49 mmol), piperazina-1-carboxilato de bencilo (45,92 g, 208,48 mmol, 40,21 ml), Cs_2CO_3 (67,93 g, 208,48 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (350 ml). La solución se desgasificó a presión reducida, seguido de la adición de RuPhos Pd G4 (3,54 g, 4,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80° C en una atmósfera de argón durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 720 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 4-(4-(4-(((terc-

butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (22,1 g, 38,83 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 557,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 4-[4-[4-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]-3-metilfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (10,6 g, 19,61 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadieron 24,51 ml de HCl en dioxano (4 M en dioxano, 24,51 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se trituró con MTBE (50 ml) y se filtró para dar 4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (8,95 g, 16,52 mmol, 84 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido rojo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 457,0 $[M+H]^+$.

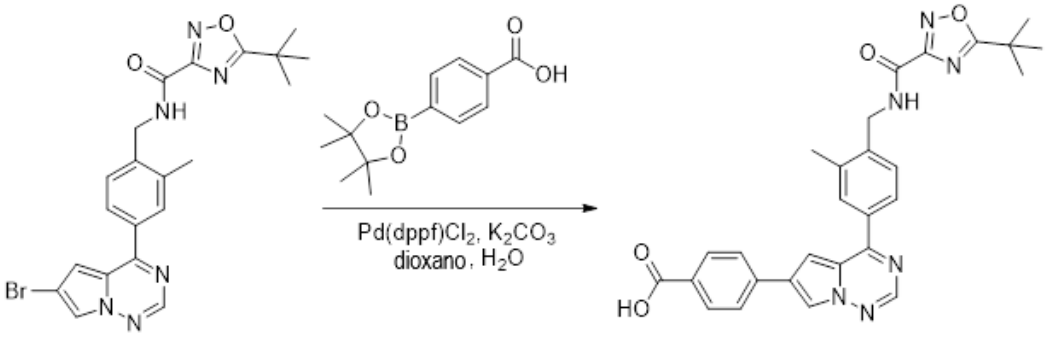
Etapa 4:

A una solución de 4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (19,05 g, 38,64 mmol) en DCM (500 ml) y DMF (50 ml) se añadieron 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (10,21 g, 57,96 mmol), HATU (22,10 g , 57,96 mmol) y DIPEA (14,98 g, 115,92 mmol, 20,19 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 240 g de SiO_2, éter de petróleo/MTBE con MTBE de 0~100%, velocidad de flujo = 80 ml/min. Rv=50-130) para dar 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (7,2 g, 11,24 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 609,2 [M+H]+.

Etapa 5:

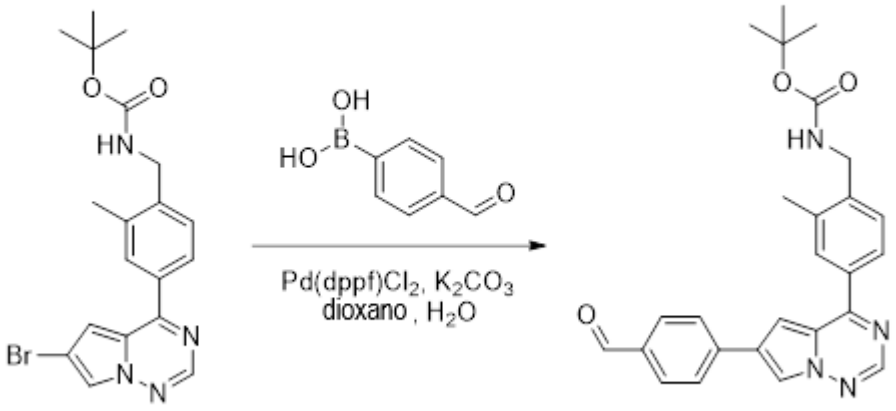
Una solución de 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metilfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,05 g, 3,37 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % en peso (358,41 mg, 336,79 µmol) en metanol (120 ml) y HCl en agua (1 M, 16,84 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La solución se filtró y se concentró al vacío. Se añadió carbonato de potasio 1 M (1 M en agua) para la neutralización y la solución se extrajo con DCM (25 ml x 3) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía (Companion combiflash; 40 g SiO_2, cloroformo/metanol +TEA (2%) con metanol+TEA (2%) desde 5~8% velocidad de flujo = 40 ml/min, Rv = 5-12 CV) para dar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-(6-piperazin-1-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,75 g, 1,45 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 475,2 [M+H]+.

ácido 4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)benzoico:



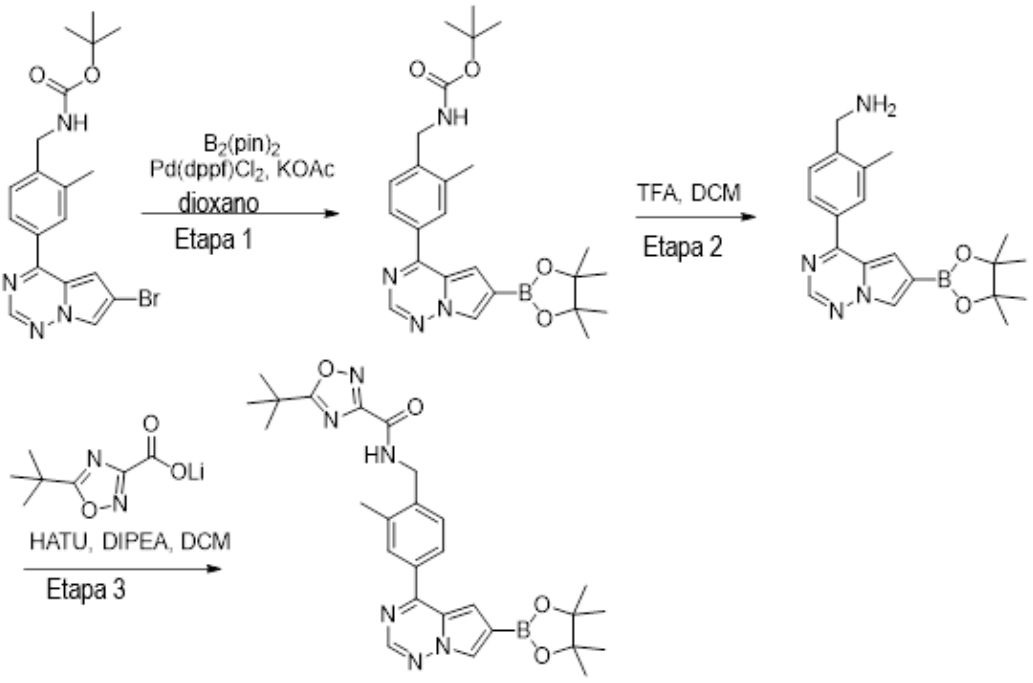
Una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (4,01 g, 8,54 mmol), ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (2,33 g, 9,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (697,74 mg, 854,40 µmol) y K_2CO_3 (3,54 g, 25,63 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml), se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera inerte. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró, luego se diluyó en agua (250 ml) y se filtró. Los filtrados se acidificaron con $NaHSO_4$ 1 M (pH 3-4) y se filtraron. El sólido se secó, se calentó a reflujo en CH_3CN (40 ml) y se filtró. La torta se lavó con CH_3CN (20 ml) y se secó para proporcionar ácido 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]benzoico (3,7 g, 6,59 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 51,2 [M+H]+.

5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida:



A una solución deN-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,65 g, 8,75 mmol)en 1,4-dioxano (75 ml)yH_2O (7,5 ml), se añadió ácido (4-formilfenil)borónico (1,44 g, 9,62 mmol), K_2CO_3(3,63 g, 26,24 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (357,15 mg, 437,34 µmol)en atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, filtraron, y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 120 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc velocidad de flujo=75 ml/min, Rv=40-80 cv.) para dar N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,72 g, 3,69 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 495,1 [M+H]+.

5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

Una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil]metil]carbamato de terc-butilo (10 g, 21,81 mmol) 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,65 g, 26,17 mmol) y KOAc (6,42 g, 65,42 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó y luego se calentó durante la noche a 80 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se filtró y se lavó con salmuera (200 ml x2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna. (Companion;120 g SiO_2; éter de petróleo/MtBE con MtBE de 0 a 50%, velocidad de flujo=85 ml/min, Rv=8-9cv.) para dar N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 9,69 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,02 - 7,83 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 2,54 - 2,33 (m, 3H), 1,48-1,27 (m, 21H).

Etapa 2:

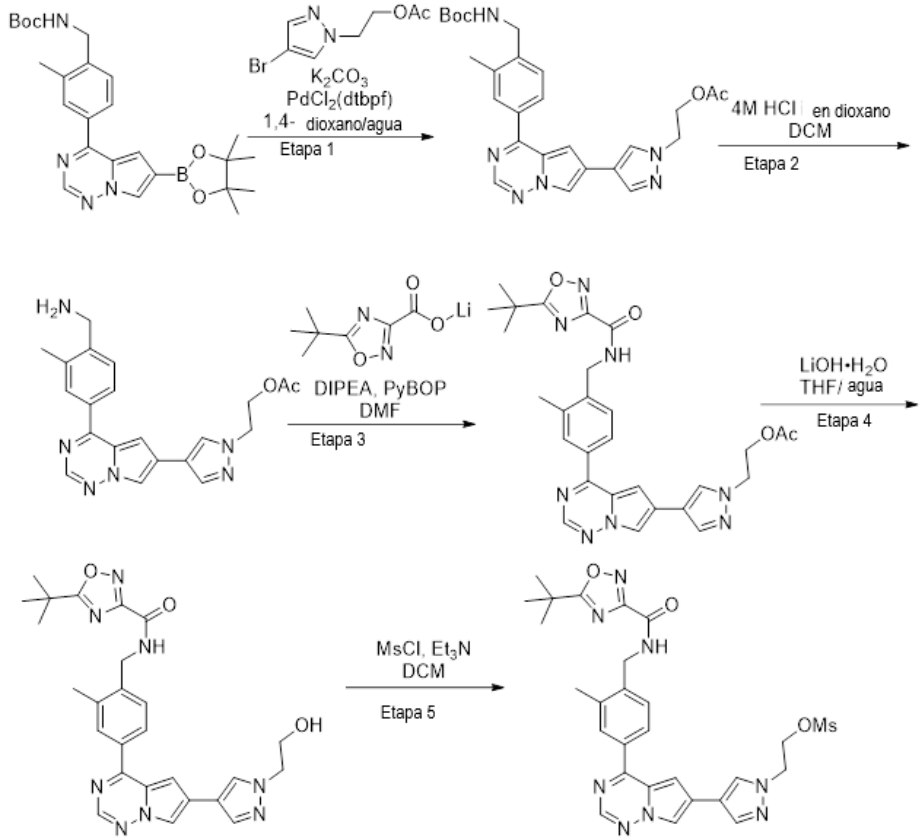
A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,08 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 ml) para proporcionar [2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metanamina (0,4 g, 355,53 µmol, 33,02 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido amarillo.

Etapa 3:

A una solución de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-

4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 10,77 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (33,09 g, 290,20 mmol, 22,22 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 48 h, luego se concentró para proporcionar [2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metanamina (5 g, 8,90 mmol, 83 % de rendimiento de trifluoroacetato) como un aceite amarillo oscuro y se usó en la siguiente etapa sin purificación. Una solución de [2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metanamina (2,4 g, 5,03 mmol, trifluoroacetato), (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (1,33 g, 7,26 mmol, litio), HATU (2,88 g, 7,54 mmol) y DIPEA (1,95 g, 15,09 mmol, 2,63 ml) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua, salmuera (50 ml x 2), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó de *i*-PrOH\éter (2:1), para dar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,91 g, 1,59 mmol, 31,54 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* = 517,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de metanosulfonato de 2-(4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etil



Etapa 1:

En atmósfera de argón, a solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,0 g, 4,31 mmol) y acetato de 2-

(4-bromopirazol-1-il)etilo (1,00 g, 4,31 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml)/agua (6 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (1,79 g, 12,92 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (280,71 mg, 430,70 µmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El bruto se purificó por columna con (sílice 230-400) EtOAc en PE como un eluyente para proporcionar acetato de 2-[4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (1,4 g, 2,68 mmol, 62,21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 491,66 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de acetato de 2-[4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (1,4 g, 2,85 mmol) en DCM (30,0 ml) en atmósfera inerte, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7,13 ml) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas mientras se controlaba por TLC y LCMS. Después de completarse, el bruto se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 × 50 ml), luego se secó nuevamente hasta obtener acetato de 2-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (1,4 g, 3,28 mmol) como un sólido amarillo claro. LC-MS(ES^+): *m/z* 391,35 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de acetato de 2-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (1,4 g, 3,28 mmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (866,26 mg, 4,92 mmol) en DMF (15 ml) se añadió DIPEA (2,12 g, 16,40 mmol, 2,86 ml) y PyBOP (3,41 g, 6,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el bruto. El bruto se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener el bruto, el bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice de malla 230-400 y acetato de etilo/éter de petróleo como un eluyente para proporcionar acetato de 2-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (0,8 g, 1,29 mmol, 39,26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 543,50 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

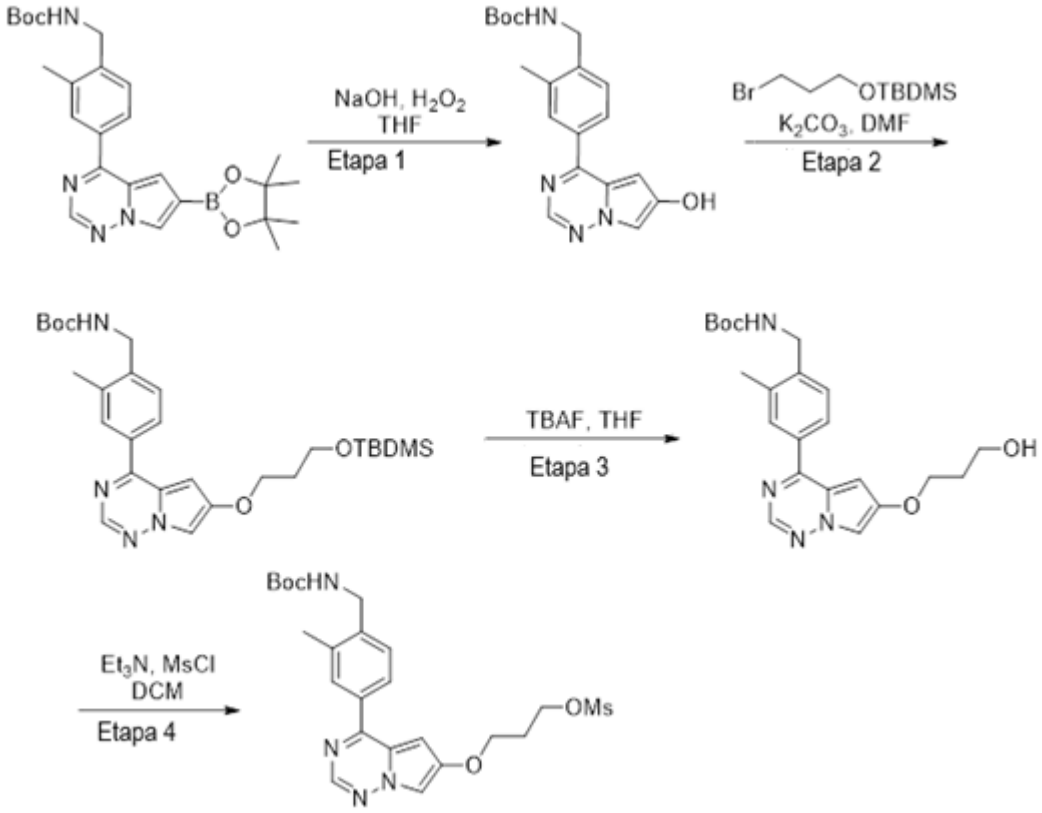
A una solución agitada de acetato de 2-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (0,8 g, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml)/ agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (92,80 mg, 2,21 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los disolventes se redujeron a presión y el producto bruto se lavó con una solución de HCl 1N para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,5 g, 864,25 µmol,

58,62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 501,57 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,55 g, 1,10 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (188,80 mg, 1,65 mmol, 127,83 µL) a RT y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (222,37 mg, 2,20 mmol, 306,30 µL) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y solución de salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para obtener metanosulfonato de 2-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etil (0,5 g, 713,22 µmol, 64,91 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.LC-MS(ES$^+$): *m/z* 579,61 $[M+H]^+$.

Síntesis de metanosulfonato de 3-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)oxi)propil



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,15 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente hidróxido de sodio (1,72 g, 43,07 mmol) en agua. Después de eso, la mezcla de reacción

se agitó durante 10 min y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 35 % (1,47 g, 43,07 mmol, 1,33 ml) (mientras que la mezcla de reacción de adición se volvía de color rojo oscuro y se observaba fluorescencia) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente temperatura mientras se controlaba por TLC y LC-MS. Una vez completado, se neutralizó con solución de HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EA al 0-60 % en PE para proporcionar *N*-[[4-(6-hidroxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,46 mmol, 67,61 % de rendimiento) como un líquido rosa oscuro. LC-MS(ES^+): *m/z* 355,45 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En una solución de *N*-[[4-(6-hidroxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 4,23 mmol) y 3-bromopropoxi-terc-butil-dimetil-silano (2,14 g, 8,46 mmol) en DMF (20 ml), se añadió carbonato de potasio (1,75 g, 12,69 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). El orgánico se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (50 ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N-[[4-[6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2 g, 2,24 mmol, 52,88 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 527,58 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

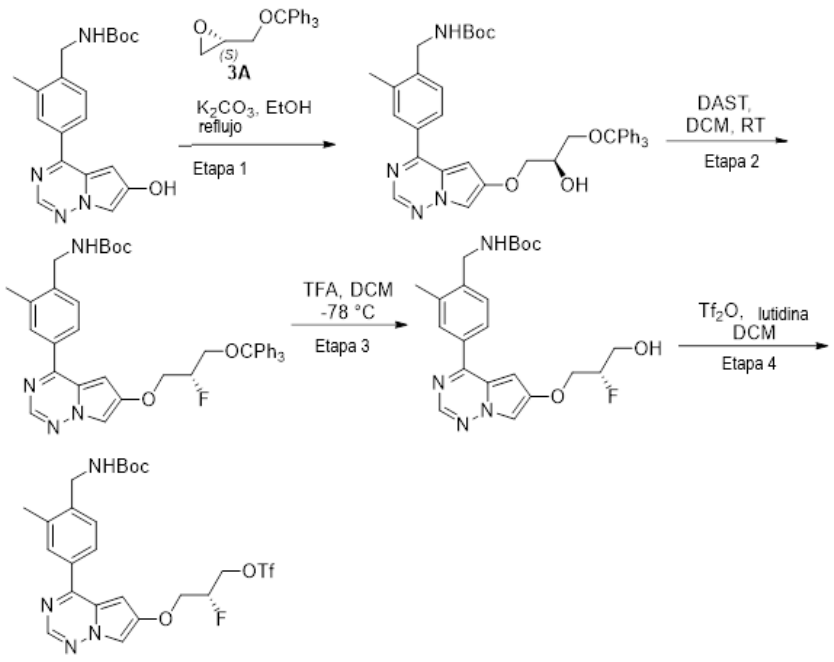
El gas argón se purgó a través de una solución de N-[[4-[6-[3-[terc butil(dimetil)silil]oxipropoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2 g, 3,80 mmol) en THF (40 ml) durante 5 min seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 5,70 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 2 horas. La reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de consumirse el material de partida, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (malla 230-400) (usando EtOAc al 0-10 % en éter de petróleo como un eluyente) para producir N-[[4-[6-(3-hidroxipropoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 1,75 mmol, 45,97 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 413,62 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En una solución de N-[[4-[6-(3-hidroxipropoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 2,18 mmol) en DCM (10 ml), se añadió trietilamina (1,10 g, 10,90 mmol, 1,52 ml) y se agitó durante 5 min antes de añadir MsCl (374,58 mg, 3,27 mmol, 253,61 µL) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 3 horas. La mezcla

de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa de DCM se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxipropil metanosulfonato (0,9 g, 1,36 mmol, 62,28 % de rendimiento). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 491,73 $[M+H]^+$.

Síntesis de trifluorometanosulfonato de (*R*)-3-((4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)oxi)-2-fluoropropil



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-hidroxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (10 g, 28,22 mmol) en etanol (100 ml) se añadió carbonato de potasio (11,70 g, 84,65 mmol, 5,11 ml) seguido de la adición de (2*S*)-2-(tritiloximetil)oxirano (8,93 g, 28,22 mmol) y calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 h. Después de completarse, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el producto bruto. El bruto resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 x 3 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (100 x 3 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto resultante se purificó con gel de sílice (malla de 100-200, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[(2*S*)-2-hidroxi-3-tritiloxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (6 g, 7,78 mmol, 27,58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 671,51 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-[rac-(2*S*)-2-hidroxi-3-tritiloxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (6,00 g, 8,94 mmol) en DCM (60 ml) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (3,60 g, 22,36 mmol, 2,95 ml) a -78 °C, se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó con gel de sílice (malla de 100-200, acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[(2*R*)-2-fluoro-3-tritiloxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 2,86 mmol, 31,99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 673,73 [M+H]$^+$.

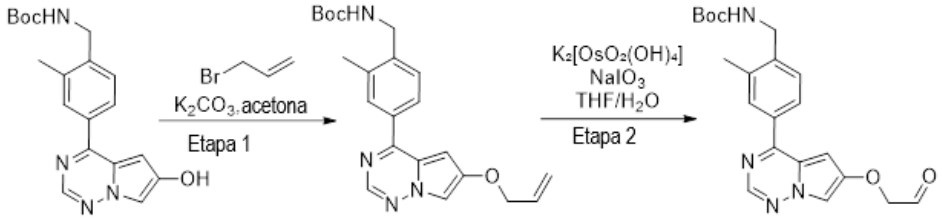
Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-[(2*R*)-2-fluoro-3-tritiloxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (4,00 g, 5,95 mmol) en DCM, se añadió ácido trifluoroacético a -78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó con gel de sílice (malla de 100-200, acetato de etilo al 40% en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[rac-(2S)-2-fluoro-3-hidroxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2 g, 4,46 mmol, 75,02 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 431,23 [M+H]$^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-[rac-(2S)-2-fluoro-3-hidroxi-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,32 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 2,6-lutidina (622,30 mg, 5,81 mmol, 674,21 µL) seguido de la adición de anhídrido tríflico (1,18 g, 4,18 mmol, 703,49 µL) a -10 °C y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío alto para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (malla 230-400, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar trifluorometanosulfonato de [(2*R*)-3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxi-2-fluoro-propil] (0,7 g, 1,02 mmol, 43,92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 563,57 [M+H]$^+$.

Síntesis de (2-metil-4-(6-(2-oxoetoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)carbamato de terc-butilo



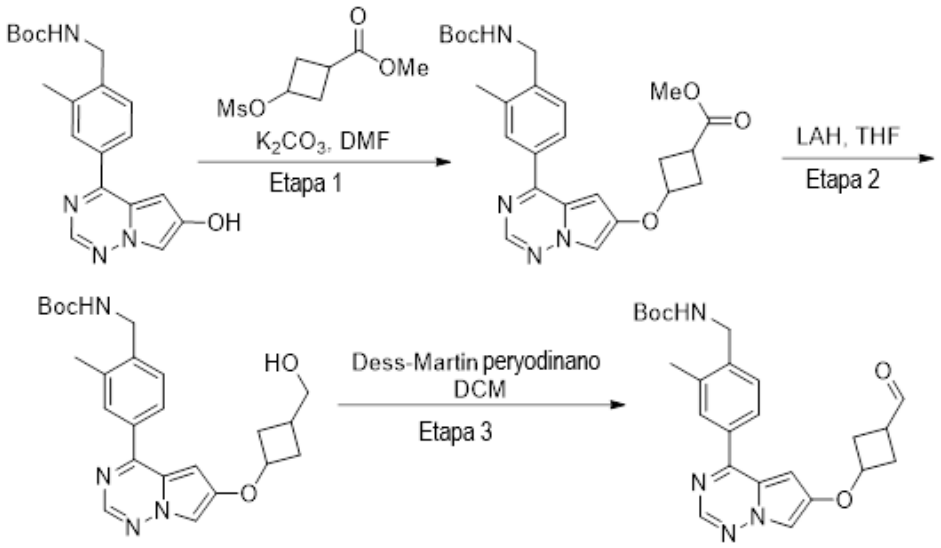
Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-hidroxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,69 mmol) en acetona (15 ml) se añadió carbonato de potasio, anhidro, 99 % (701,95 mg, 5,08 mmol) y se agitó durante 30 min a RT. Luego se añadió 3-bromoprop-1-eno (307,22 mg, 2,54 mmol, 219,44 µl) y se dejó agitar a RT durante 16 horas. Una vez completada, la masa de reacción se concentró a presión reducida y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Davisil, 10% de acetato de etilo/PE como eluyente) usando Biotage para obtener N-[[4-(6-aliloxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,45 g, 1,04 mmol, 61,47 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 395,48 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-(6-aliloxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,42 g, 1,06 mmol) en THF (2 ml) se añadió osmato de potasio (VI) dihidrato (19,62 mg, 53,24 µmol) seguido de peryodato de sodio (1,14 g, 5,32 mmol) en agua (2 ml) y se agitó durante 1 h mientras se controlaba por TLC. Una vez completado, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se concentró y el residuo resultante se recogió en THF (2 ml) y se añadió peryodato de sodio (1,14 g, 5,32 mmol) en agua (2 ml) y se agitó durante 1 hora mientras se controlaba por TLC y análisis LCMS. De nuevo, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4y se concentró a presión reducida para obtener *N*-[[2-metil-4-[6-(2-oxoetoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 200,03 µmol, 18,79 % de rendimiento) como un compuesto amarillo claro. LC-MS(ES^+): *m/z* 397,41 $[M+H]^+$.

Síntesis de (4-(6-(3-formilciclobutoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-hidroxipirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 4,23 mmol) en DMF (25 ml) se añadió 3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (1,32 g, 6,35 mmol) a temperatura ambiente y luego se añadió carbonato de potasio (1,75 g, 12,70 mmol) calentado a 80 °C durante 18 h. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC. Al completarse, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 ml), luego la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 230-400 (20-25% EA/PE) para producir 3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxiciclobutancarboxilato de metilo (1 g, 1,71 mmol, 40,52 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 467,38 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

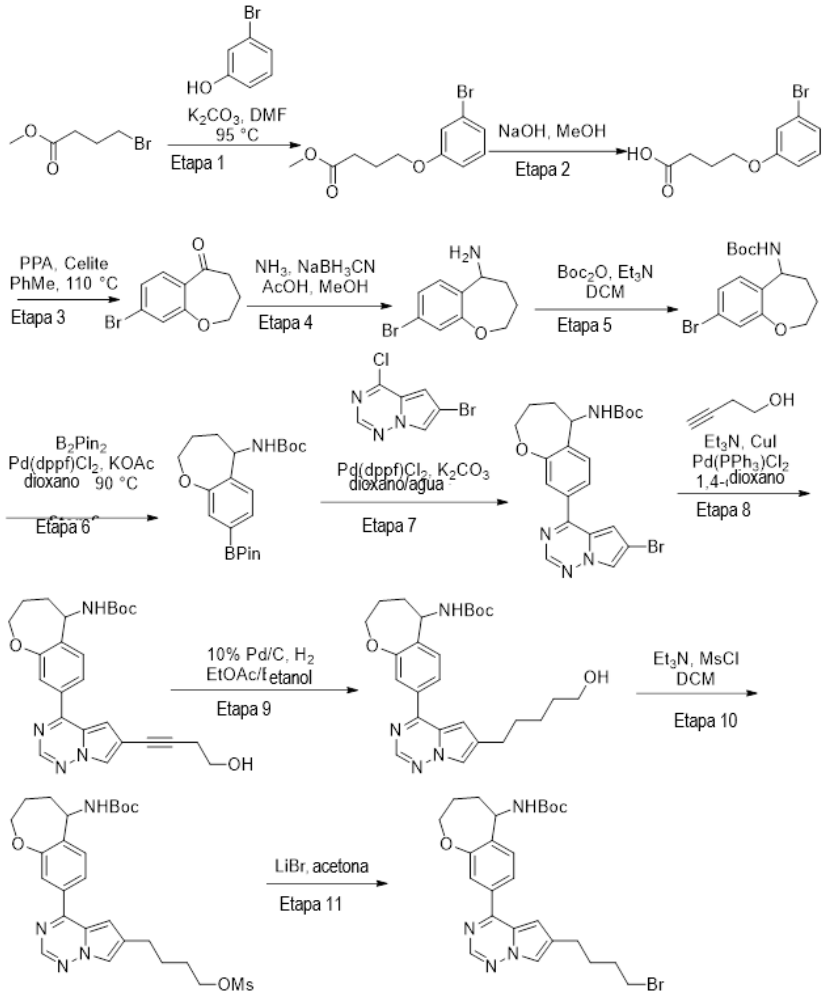
A una solución agitada de 3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxiciclobutancarboxilato de metilo (1 g, 2,14 mmol) en THF (40 ml) se añadió lentamente LAH en THF (2,4 M, 1,79 ml) a -78 °C y se agitó durante aproximadamente 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir el producto *N*-[[4-[6-[3-(hidroximetil)ciclobutoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,53 mmol, 71,49 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 439,35 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[3-(hidroximetil)ciclobutoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-

fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,28 mmol) en DCM (50 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,45 g, 3,42 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$(2X50ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a alto vacío para producir el producto bruto N-[[4-[6-(3-formilciclobutoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (900 mg, 742,26 µmol, 32,55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS(ES^+): *m/z* 437,69 $[M+H]^+$.

Síntesis de (8-(6-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo



Etapa 1:

A una solución agitada de 3-bromofenol (20 g, 115,60 mmol) y 4-bromobutanoato de metilo (25,20 g, 139,21 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K_2CO_3 (31,95 g, 231,20 mmol) a temperatura ambiente y agitado durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 1,5 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua

(200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto para obtener 4-(3-bromofenoxi)butanoato de metilo (23,8 g, 80,16 mmol, 69,34 % de rendimiento) como un líquido de color marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 272,10 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(3-bromofenoxi)butanoato de metilo (18 g, 65,90 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 3 N (70 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Después de completar la reacción, el MeOH se eliminó por concentración y se diluyó con agua (100 ml). La masa de reacción se acidificó a pH= 2 con conc. HCl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico (15 g, 54,53 mmol, 82,74 % de rendimiento) como un semisólido de color marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 257,25 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de ácido polifosfórico (20 g) y célite (15 g) en tolueno (50 ml) se añadió ácido 4-(3-bromofenoxi)butanoico (5 g, 19,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 110°C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través del lecho de célite y el lecho se lavó con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml), luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró por completo. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando sílice 230-400 eluida con 0 a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el producto 8-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzoxepin-5-ona (2,5 g, 9,20 mmol, 47,66 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LC-MS(ES^+): *m/z* 241,08 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzoxepin-5-ona (3,9 g, 16,18 mmol) en metanol (65 ml) se añadió ácido acético (1,13 g, 18,87 mmol, 1,08 ml), amoniaco 7 M en MeOH (16,18 mmol, 67 ml) y cianoborohidruro de sodio (2,21 g, 35,17 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 12 horas en una bomba de acero. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto se extrajo con DCM (2x 50 ml), se lavó con agua (1x 25 ml) y solución de salmuera (1 x 25 ml) y luego se secó con Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar un residuo, se purificó mediante cromatografía en columna con 80-100 % EtOA/PE como eluyente para proporcionar 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-amina (1,8 g, 6,69 mmol, 41,36 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,27 (dd, *J* = 8,4,8,4 Hz, 1H), 7,14-7,096 (m, 2H), 4,67 (t, J=18,1H), 4,23 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,62 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H).

Etapa 5:

A la solución agitada de 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-amina (2,7 g, 11,15 mmol) en DCM seco (33,19 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (2,26 g, 22,30 mmol, 3,11 ml) a 0°C en atm de N_2. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió gota a gota $(Boc)_2O$ (2,68 g, 12,27 mmol, 2,82 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y la capa orgánica se dividió. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3 × 50 ml), salmuera (1× 50 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (100/200 de malla) y acetato de etilo al 40-50 % en hexano para producir *N*-(8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (1,65 g, 4,34 mmol, 38,91 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,27 (dd, *J* = 8,4,8,4 Hz, 1H), 7,14-7,096 (m, 2H), 4,67 (t, J=18,1H), 4,23 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,62 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,46-1,37(m, 12H).

Etapa 6:

A una solución agitada de N-(8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (2 g, 5,84 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron B_2pin_2 (1,56 g, 7,01 mmol) y acetato de potasio (1,43 g, 14,61 mmol, 913,30 µL), toda la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min antes de añadir $PdCl_2$(dppf) (42,76 mg, 58,44 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90-95 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se concentró a alto vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo(3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna para producir N-[8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]carbamato de terc-butilo (1,7 g, 4,15 mmol, 70,99 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,36 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,73 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,55 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,988-1,844 (m, 4H),1,60 (d, *J* = 10,0 Hz ,1H), 1,41 (d, *J* = 16,0 Hz, 9H), 1,27 (s,14H), 1,16 (s, 3H).

Etapa 7:

A la solución agitada de 6-bromo-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (1,48 g, 6,37 mmol) y N-[8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]carbamato de terc-butilo (1,98 g, 5,09 mmol) en agua (15 ml) y se añadió 1,4-dioxano (60 ml) K_2CO_3(2,20 g, 15,92 mmol) a temperatura ambiente en argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,117 g, 159,16 µmol) en una porción. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con argón durante otros 15 minutos y luego se calentó la reacción a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100/200 malla). El producto se eluyó a 20-30 % acetato de etilo en hexano

para producir N-[8-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]carbamato de terc-butilo (2 g, 2,98 mmol, 46,76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* 459,54 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

A una solución de (8-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,09 mmol) en 1,4-dioxano (15,21 ml) se añadió trietilamina (330,44 mg, 3,27 mmol, 455,16 µL), but-3-in-1-ol (76,29 mg, 1,09 mmol, 82,30 µL) y CuI (20,73 mg, 108,85 µmol) a temperatura ambiente con purga. La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 10 minutos, seguido de la adición de $Pd(dppf)Cl_2$(38,20 mg, 54,43 µmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min adicionales y se agitó a 90 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando sílice de malla 230-400 y 60-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar (8-(6-(4-hidroxibut-1-in-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc- butilo (350 mg, 758,82 µmol, 69,71 % de rendimiento) (2,5 g, 4,25 mmol, 45,39 % de rendimiento) como una gominola amarilla. LC-MS(ES^+): *m/z* 449,66 $[M+H]^+$.

Etapa 9:

A una solución agitada de (8-(6-(4-hidroxibut-1-in-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 1,78 mmol) en acetato de etilo (15 ml) y etanol (5 ml) se añadió 10 % Pd/C en base húmeda al 50% (800 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite. El filtrado se concentró para obtener una masa bruta de (8-(6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 617,31 µmol, 34,61 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 453,61 $[M+H]^+$.

Etapa 10:

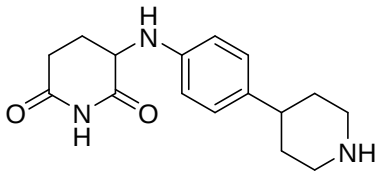
A una solución agitada de (8-(6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 662,92 µmol) en DCM (15 ml) se añadió TEA (67,08 mg, 662,92 µmol, 92,40 µL) seguido de la adición de MsCl (75,94 mg, 662,92 µmol, 51,41 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Una vez completada, la reacción se inactivó en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y luego se lavó con salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)butil (300 mg, 529,12 µmol, 79,82 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 531,65 $[M+H]^+$.

Etapa 11:

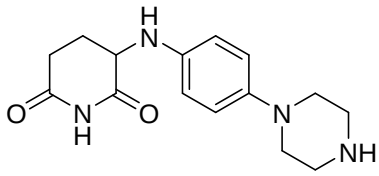
A una solución agitada de metanosulfonato de 4-(4-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)butil (300 mg, 565,36 µmol) en acetona (10 ml), se añadió LiBr (49,10 mg, 565,36 µmol, 14,19 µl). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C en atmósfera inerte. La reacción completa se confirmó por LCMS. Una vez completada, la masa de reacción se concentró para obtener un producto bruto que se inactivó en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (1 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para producir (8-(6-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc- butilo (200 mg, 299,74 µmol, 53,02 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 515,56 $[M+H]^+$.

III. Síntesis de precursores del DSM

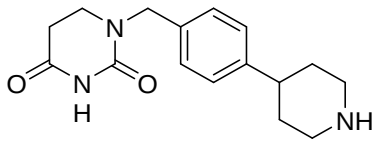
El intermedio 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona se preparó según el método descrito en la página 267 del documento WO2018237026A1.



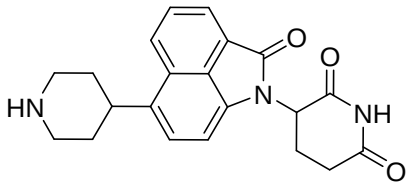
El intermedio 3-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona se preparó según el método descrito en la página 268 del documento WO2018237026A1.



El intermedio 1-(4-(piperidin-4-il)bencil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona se preparó según el método descrito en la página 353 WO2020132561A1.

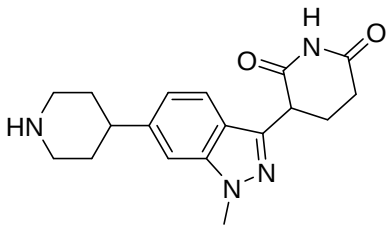


Intermedio 3-(2-oxo-6-(piperidin-4-il)benzo[cd]indol-1(2H)-il)piperidin-2,6-diona se preparó según el método descrito en la página 203 WO2021127586 A1.

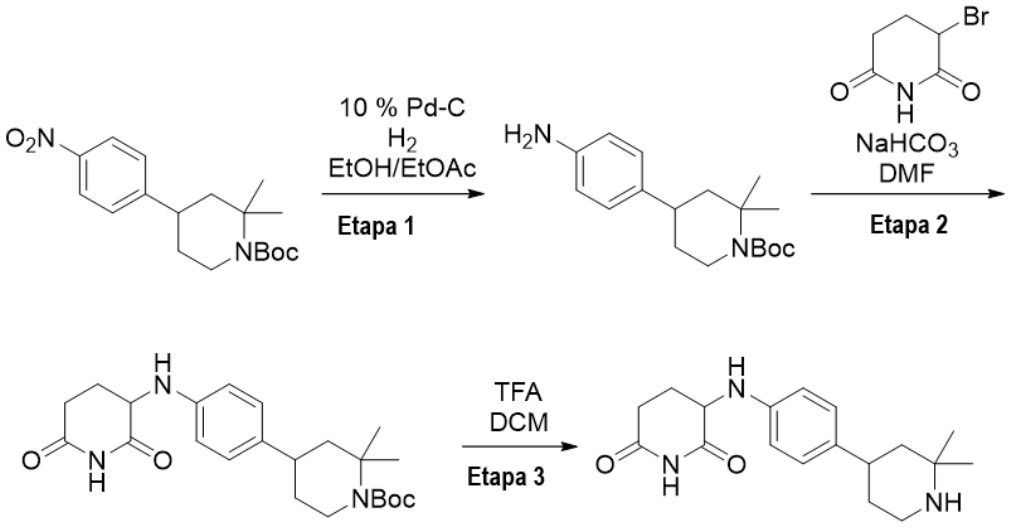


El intermedio 3-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-2,6-diona se preparó según el

método descrito en la página 197 WO2021127586 A1.



Síntesis de 3-[4-(2,2-dimetil-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de 6,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-2,5-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 6,92 mmol) y 10 % en peso de paladio sobre carbono (736,43 mg, 6,92 mmol) en etanol (15 ml) y acetato de etilo (15 ml) se agitó a presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-(4-aminofenil)-2, 2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butil (1,5 g, 4,68 mmol, 67,64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 305,43 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

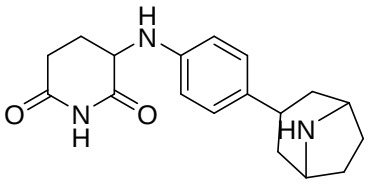
Una solución de 4-(4-aminofenil)-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 656,97 µmol), 3-bromopiperidin-2,6-diona (378,44 mg, 1,97 mmol) y bicarbonato de sodio (551,90 mg, 6,57 mmol) en DMF (3 ml) se purgó con argón durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). El filtrado se lavó con agua (50 ml) y solución de salmuera (50 ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-dimetil-piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 412,74 µmol, 62,82 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 416,36 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

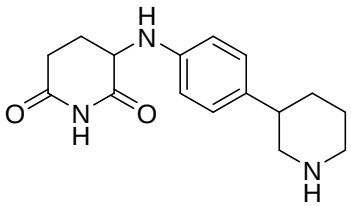
A una solución agitada de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,41 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético al 99 % (7,40 g, 64,90 mmol, 5 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para dar el producto final sal de TFA 3-[4-(2,2-dimetil-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (1 g, 2,22 mmol, 92,21 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ES^+): *m/z* 316,39 $[M+H]^+$.

Intermedio 3-[4-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)anilino]piperidin-2,6-diona se preparó siguiendo la síntesis de 3-[4-(2,2-dimetil-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



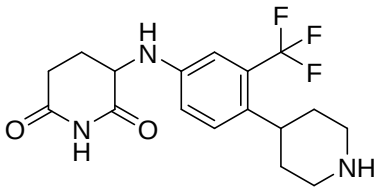
LC-MS (ES^+): *m/z* 314,36 $[M+H]^+$.

Se preparó el intermedió 3-((4-(piperidin-3-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona siguiendo la síntesis de 3-[4-(2,2-dimetil-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



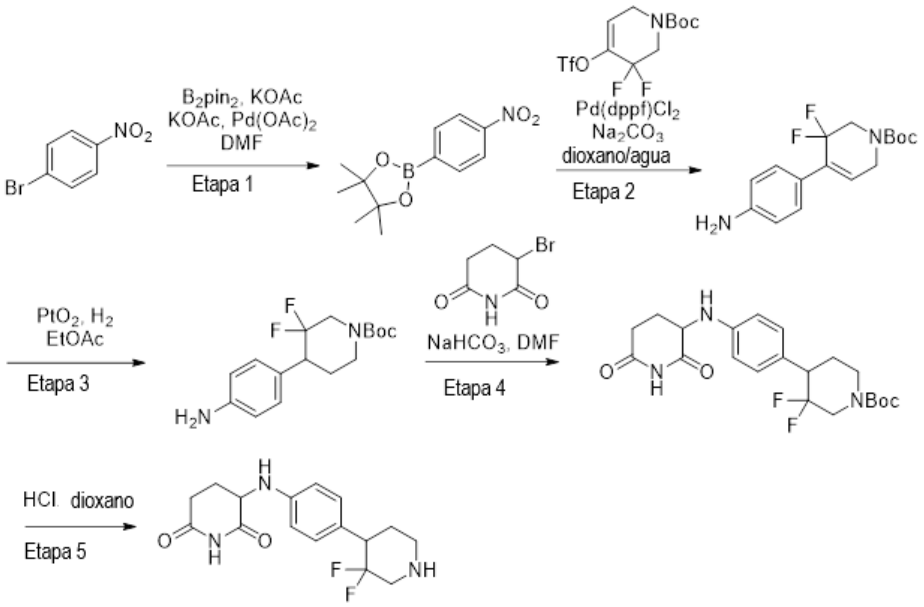
LC-MS (ES^+): *m/z* 288,36 $[M+H]^+$.

Se preparó el intermedio 3-((4-(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-2,6-diona siguiendo la síntesis de 3-[4-(2,2-dimetil-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



LC-MS (ES^+): *m/z* 245,10 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-bromo-4-nitro-benceno (5 g, 24,75 mmol, 2,56 ml) en DMF (40 ml) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,91 g, 27,23 mmol) y acetato de potasio (6,07 g, 61,88 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas argón durante 30 minutos antes de añadir acetato de paladio (166,71 mg, 742,55 µmol) y la reacción se calentó a reflujo a 60 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción indicada por TLC, la mezcla se vertió en agua fría (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó a alto vacío para producir 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (3,5 g, 9,84 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido marrón negruzco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J*= 8,8Hz, 2H), 7,96 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 1,37 (s, 12H).

Etapa 2:

En un tubo sellado, una solución de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,0 g, 21,78 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil- 2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (7,05 g, 28,32 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se añadieron carbonato de sodio (4,62 g, 43,56 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (1,59 g, 2,18 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 3 horas y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completarse la reacción, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, EtOAc en éter de petróleo) para producir 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 11,64 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido gomoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,74 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 6,83 (bs, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,97 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (9,0 g, 26,45 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se añadió óxido de platino (IV) (6,01 g, 26,45 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno gaseoso utilizando un acumulador de hidrógeno, y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, como se muestra por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, etilo acetato/éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,4 g, 14,63 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 257,2 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

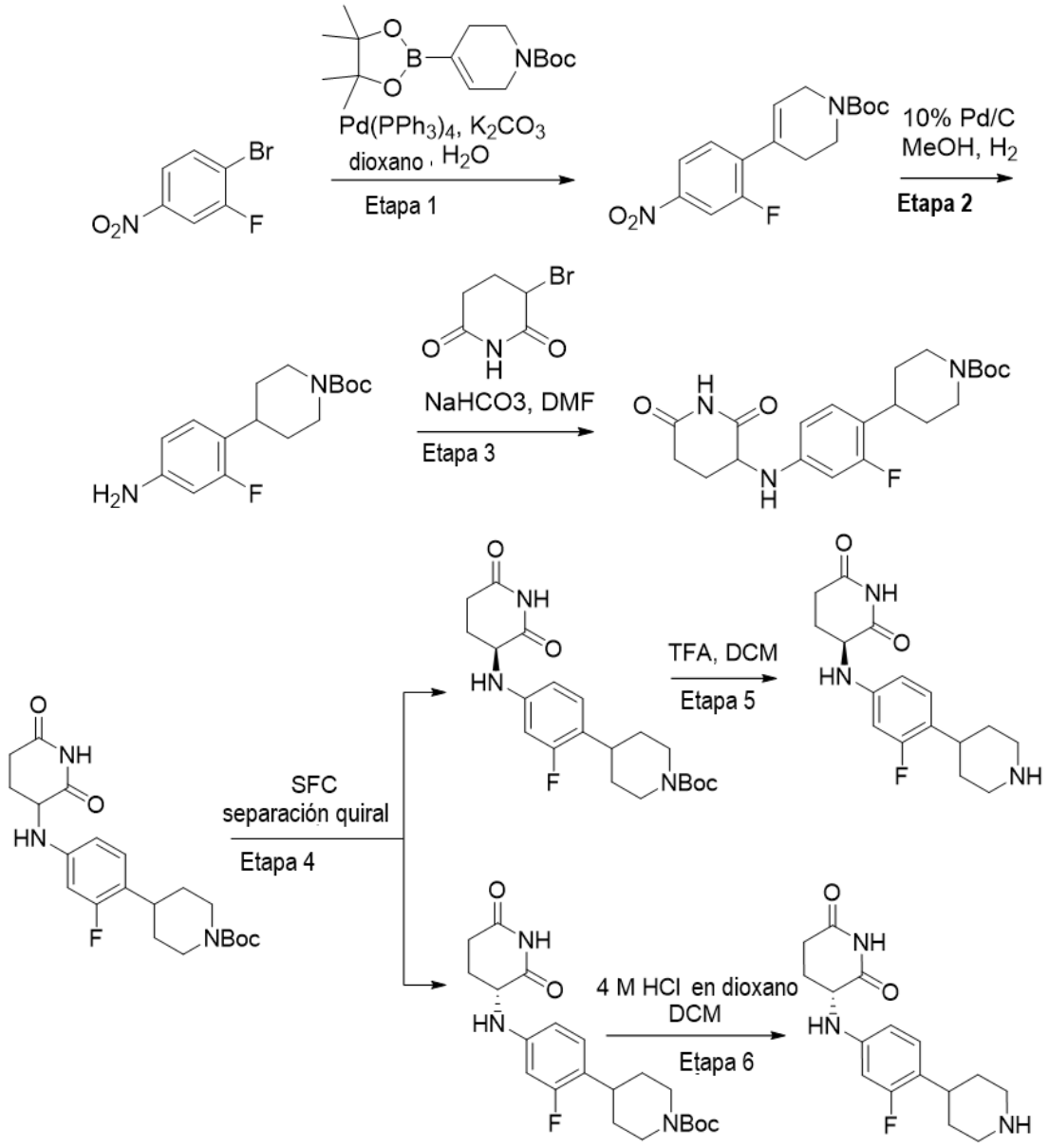
Etapa 4:

A una solución agitada de 4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 16,01 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (9,22 g, 48,02 mmol) en DMF (50 ml) se añadió bicarbonato de sodio (8,07 g, 96,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Luego de completarse, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío*. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para producir 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,17 g, 11,77 mmol, 74 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): m/z 422,24 $[M - H]^-$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,18 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M, 5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0-28 °C durante 2 horas y se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se lavó con éter dietílico (10 ml x 2) para proporcionar 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona clorhidrato (0,4 g, 1,06 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 324,09 $[M + H]^+$.

Síntesis de (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona y (3R)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-nitro-benceno (6 g, 27,27 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,43 g, 27,27 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (15 ml) en un matraz de fondo redondo se purgó con gas argón durante 10 minutos, seguido de por adición de carbonato de potasio, granular (11,31 g, 81,82 mmol). La solución se purgó con gas argón durante otros 20 minutos antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (1,58 g, 1,36 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Devisil, 5% acetato de etilo en

éter de petróleo) para obtener 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5,95 g, 18,27 mmol, 67,01 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 267,15 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 9,31 mmol) en metanol (70 ml) se añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (3 g, 28,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a esta temperatura en atmósfera de hidrógeno y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 5,95 mmol, 63,88 % de rendimiento) como un sólido púrpura, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 239,30 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 3:

En un tubo sellado, una solución de 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,49 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (4,08 g, 21,23 mmol) en DMF (40 ml) se agitó durante 10 minutos antes de añadir bicarbonato de sodio (3,57 g, 42,46 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Devisil, 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,64 mmol, 42,86 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^-): *m/z* 404,3 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

El compuesto racémico de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,97 mmol) se separó mediante una columna SFC quiral para proporcionar **Pico-1** (380 mg, 927,83 µmol, 47,02 % de rendimiento) como un sólido blanquecino y **Pico-2** (360 mg, 879,00 µmol, 44,55 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

Condiciones SFC

YMC Celulosa-SC [250×30 mm, 5 micras]

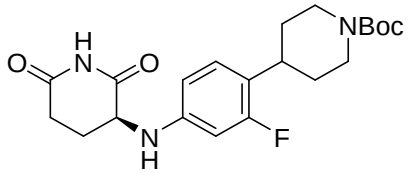
Fase móvil: 40% IPA-CO2

velocidad de flujo: 120 ml/min

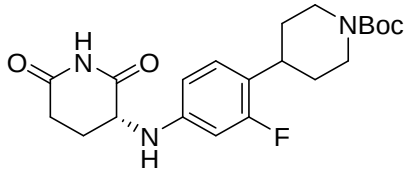
tiempo de ciclo: 7,6 min

contrapresión: 100 bar

UV: 210 nm



Pico-1: 4-[4-[[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo >99,99% ee. LC-MS (ES $^-$): *m/z* 404,2 [M-H] $^-$.



Pico-2: 4-[4-[[(3*R*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo >99,99% ee. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 406,1 [M+H]$^+$.

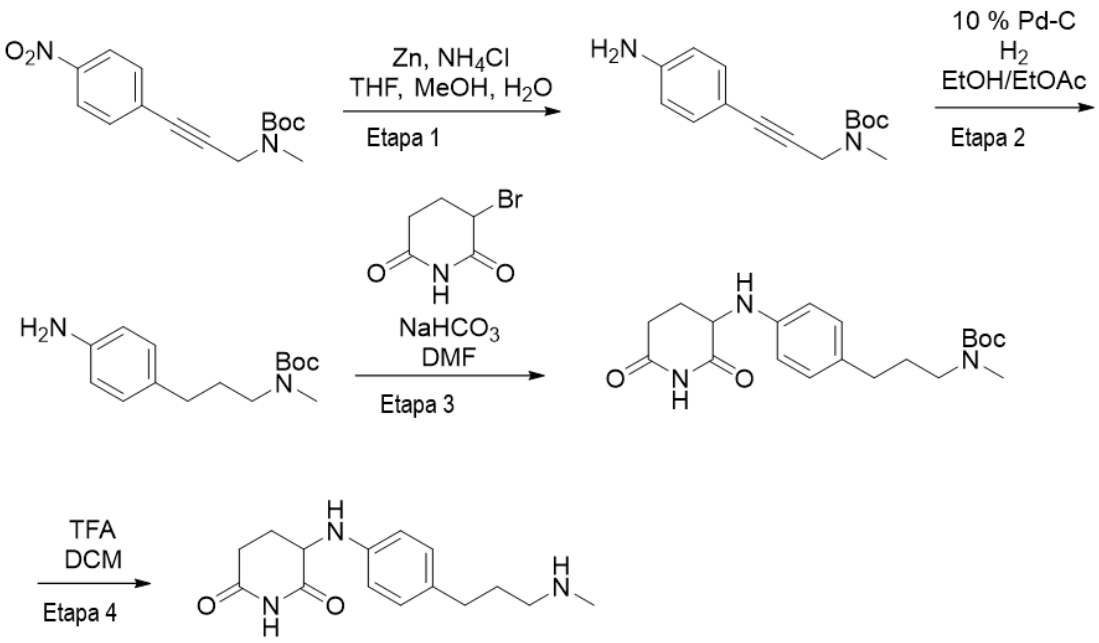
Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 246,63 µmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (740,00 mg, 6,49 mmol, 0,5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 27 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para dar sal de TFA (3*S*)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (0,100 g, 223,91 µmol, 90,79 % de rendimiento) como un sólido azul claro. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 306,35 [M+H]$^+$.

Etapa 6:

En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 50 ml, una solución de terc-butilo 4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato (1,8 g, 4,44 mmol) en DCM seco (8 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas mientras se controlaba por UPLC. Después de consumirse el material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (20 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar sal de HCl (3R)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (1,5 g, 4,32 mmol, 97,26 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES+): *m/z* 306,2 [M+H]$^+$

Síntesis de 3-[4-[3-(metilamino)propil]anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de N-metil-N-[3-(4-nitrofenil)prop-2-inil]carbamato de terc-butilo (9,2 g, 31,69 mmol) en THF (40 ml), metanol (40 ml) y agua (20 ml) a 0 °C se añadieron zinc (41,44 g, 633,80 mmol) y clorhidrato de amoníaco (33,90 g, 633,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. La reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[3-(4-aminofenil)prop-2-inil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (8,50 g, 29,39 mmol, 92,73 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 261,40 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[3-(4-aminofenil)prop-2-inil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (8 g, 30,73 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (100 ml) a temperatura ambiente se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbono (10 g, 93,97 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de célite, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[3-(4-aminofenil)propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (5,9 g, 20,68 mmol, 67,29 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 265,32 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

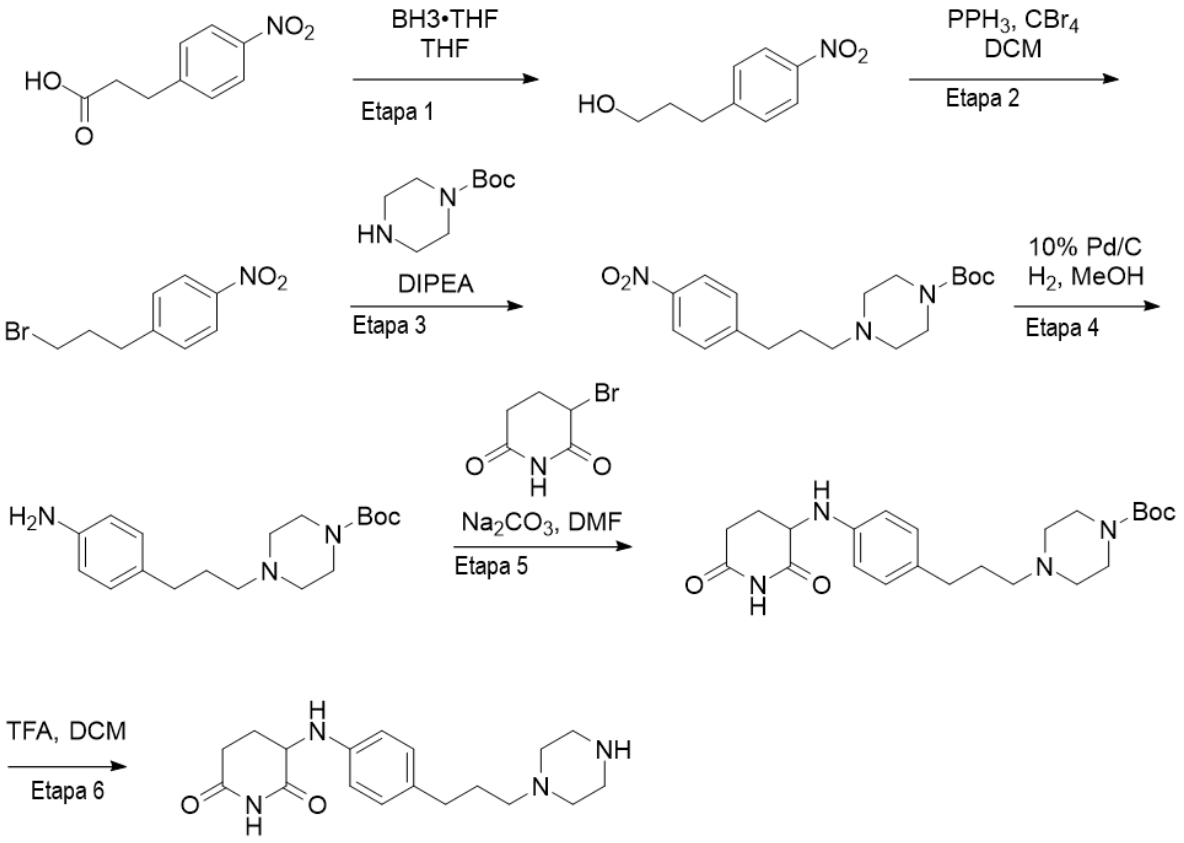
Un tubo sellado secado al horno (50 ml) se cargó con terc-butilo N-[3-(4-aminofenil)propil]-N-metil-

carbamato (600 mg, 2,27 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (522,95 mg, 2,72 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (571,99 mg, 6,81 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo (200 g), se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml); los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (100 g snap, sílice de malla 230 × 400, 80-90 % acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (500 mg, 972,14 µmol, 42,83 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LC-MS (ES^-): *m/z* 374,2$[M-H]^-$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,33 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (5,92 g, 51,92 mmol, 4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. El producto bruto se lavó con éter para producir sal de TFA 3-[4-[3-(metilamino)propil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,4 g, 886,36 µmol, 66,56 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 276,41 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-(3-piperazin-1-ilpropil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de ácido 3-(4-nitrofenil)propanoico (10 g, 51,24 mmol) en THF (100 ml) se añadió borano en solución de tetrahidrofurano (1 M,10 ml) en nitrógeno a 0°C y se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 3-(4-nitrofenil)propan-1-ol (9 g, 47,19 mmol, 92,10 % de rendimiento) como producto bruto, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 182,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se purgó gas argón a través de una solución de 3-(4-nitrofenil)propan-1-ol (3 g, 16,56 mmol) y trifenilfosfano (17,37 g, 66,24 mmol) en DCM (50 ml) durante 15 minutos, seguido de la adición de tetrabromuro de carbono (21,97 g, 66,24 mmol, 6,42 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 3 horas. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400, 0-50% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 1-(3-bromopropil)-4-nitro-benceno (3,5 g, 13,62 mmol, 82,26 % de rendimiento),1 H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 3:

A una solución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (915,67 mg, 4,92 mmol) en acetonitrilo (15 ml) colocada en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se le añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,59 g), 12,29 mmol, 2,14 ml) y 1-(3-bromopropil)-4-nitrobenceno (1 g, 4,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, que se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica recolectada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-230, 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[3-(4-nitrofenil)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 3,01 mmol, 73,56 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 350,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 4-[3-(4-nitrofenil)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,86 mmol) en metanol (15 ml) colocado en un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió Pd/C (143,21 mg, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC en una atmósfera de acumulador de hidrógeno durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado recolectado se concentró a presión reducida para producir el compuesto bruto 4-[3-(4-aminofenil)propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 2,75 mmol, 96,03 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 320,3 $[M+H]^+$.

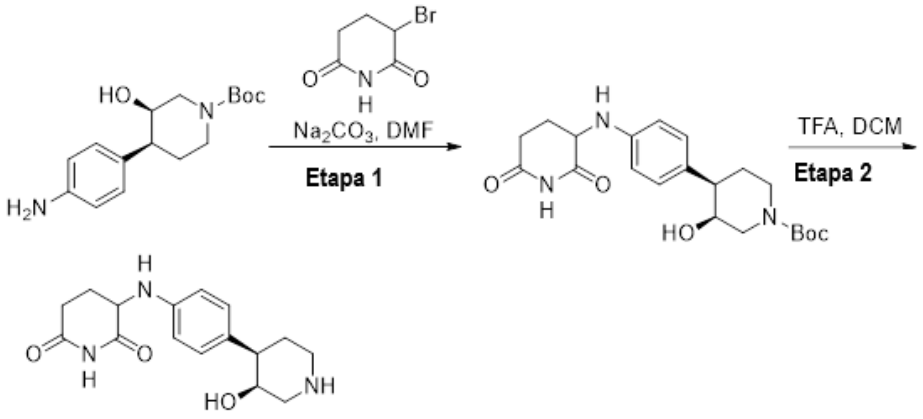
Etapa 5:

A una solución de 4-[3-(4-aminofenil)propil]piperazin-1-carboxilato (0,9 g, 2,82 mmol) de terc-butilo en DMF (15 ml) colocada en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se le añadió bicarbonato de sodio (591,71 mg, 7,04 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (703,27 mg, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica recolectada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-230, malla 40-50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 865,78 µmol, 30,73 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 431,7 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 185,81 µmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en nitrógeno a 0 °C y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter dietílico (50 ml) para proporcionar sal de HCl 3-[4-(3-piperazin-1-ilpropil)anilino]piperidin-2,6-diona (0,05 g, 88,58 µmol, 47,67 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 331,5 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((4-((3*S*,4*R*)-3-hidroxipiperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

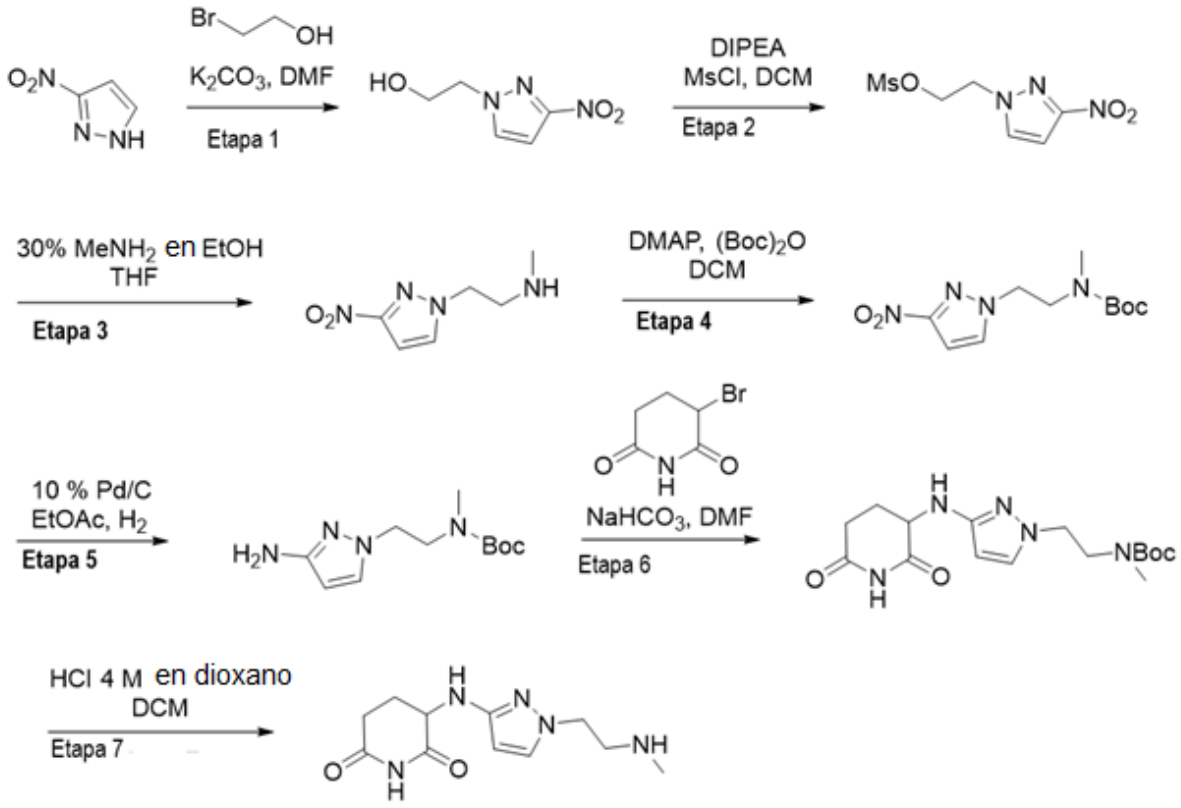
A una solución agitada de (*3R*,*4S*)-4-(4-aminofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,42 mmol) en DMF seco (7 ml) se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,97 g, 10,26 mmol) seguido de la adición de bicarbonato de sodio (2,87 g, 34,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85ºC durante 12 horas. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua

helada (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice de malla 230-400 (0-70 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar el producto (3*R*, 4*S*)-4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,13 mmol, 62,32% de rendimiento). LC-MS(ES $^-$): *m/z* 402,44 [M-H] $^-$.

Etapa 2:

A una solución agitada de (3*R*,4*S*)-4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 743,55 µmol) en DCM (20 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (38,94 mmol, 3,00 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora mientras se controlaba por TLC y LCMS. Una vez completado, el bruto se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml), luego se secó nuevamente hasta obtener 3-[4-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,280 g, 637,31 µmol, 85,71 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 304,15 [M+H]$^+$.

Síntesis de 3-[[1-[2-(metilamino)etil]pirazol-3-il]amino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 3-nitro-1H-pirazol (10 g, 88,44 mmol) en THF (100 ml) se añadió 2-bromoetanol (16,58 g, 132,66 mmol, 9,42 ml) y carbonato de potasio, anhidro, 99 % (30,56 g , 221,09 mmol) a

temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró para obtener la masa residual, que se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (1 × 100 ml), salmuera (1 × 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto 2-(3-nitropirazol-1-il)etanol (9 g, 51,55 mmol, 58,29 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 158,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2-(3-nitropirazol-1-il)etanol (10 g, 63,64 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (12,34 g, 95,46 mmol, 16,63 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Luego, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,94 g, 95,46 mmol, 7,39 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (700 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y se lavó con una solución acuosa de salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto metanosulfonato de 2-(3-nitropirazol-1-il)etilo (14 g, 47,62 mmol, 74,82 % de rendimiento) como un sólido de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 236,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

En un tubo sellado, se añadió metilamina, 33% en peso de solución en etanol absoluto (29,76 mmol, 35 ml) a una solución agitada de metanosulfonato de 2-(3-nitropirazol-1-il)etilo (7 g, 29,76 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a 70°C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el compuesto bruto*N*-metil-2-(3-nitropirazol-1-il)etanamina (4,5 g, 10,31 mmol, 34,66 % de rendimiento) como una goma de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 171,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de N-metil-2-(3-nitropirazol-1-il)etanamina (7 g, 41,14 mmol) en DCM seco (70 ml) se le añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (5,03 g, 41,14 mmol) en atm. de N_2 La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió gota a gota carbonato de terc-butoxicarbonilo y terc-butilo (13,47 g, 61,70 mmol, 14,16 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas según se controló por TLC. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 ml) y la capa orgánica se dividió. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) para producir N-metil-N-[2-(3-nitropirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (6 g, 18,65 mmol, 45,33 % de rendimiento) como un líquido incoloro.LC-MS (ES^+): *m/z* 293,4 $[M+Na]^+$.

Etapa 5:

A una solución de N-metil-N-[2-(3-nitropirazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (6 g, 22,20 mmol) en

acetato de etilo (60 ml) se añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (2,36 g, 22,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 32 h. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir N-[2-(3-aminopirazol-1-il)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (5 g, 19,35 mmol, 87,17 % de rendimiento) como un gel incoloro, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 241,2 $[M+H]^+$.

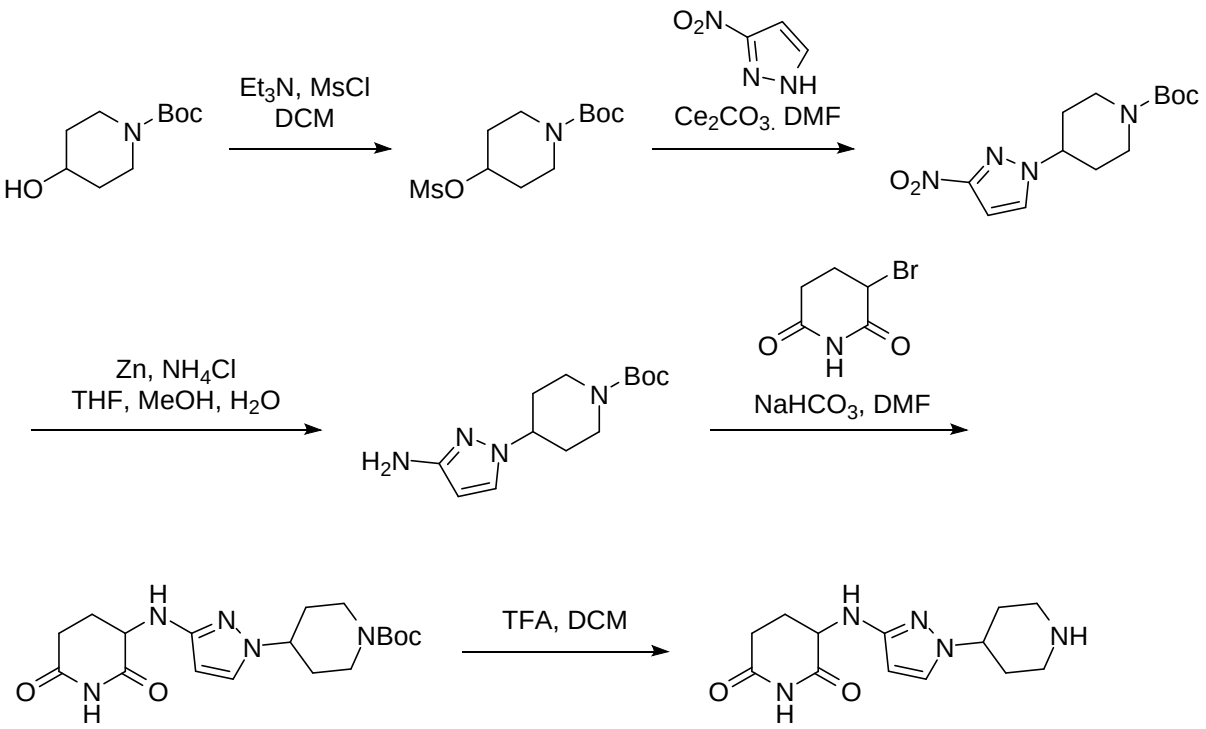
Etapa 6:

A una solución de N-[2-(3-aminopirazol-1-il)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,6 g, 6,66 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (3,84 g, 19,97 mmol) en DMF (16 ml) se añadió bicarbonato de sodio (3,36 g, 39,95 mmol, 1,55 ml) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. El producto se extrajo usando EtOAc, y la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera enfriada para obtener el producto bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener N-[2-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,8 g, 4,00 mmol, 60,01 % de rendimiento) como una goma verde. LC-MS (ES^-): *m/z* 350,3 $[M-H]^-$.

Etapa 7:

A una solución de N-[2-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,25 g, 711,44 µmol) en DCM (5 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,5 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 ml) para proporcionar 3-[[1-[2-(metilamino)etil]pirazol-3-il]amino]piperidin-2,6-diona (0,15 g, 459,64 µmol, 64,61% de rendimiento) como un sólido azul claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 252,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]amino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 149,06 mmol) en DCM (300 ml) se añadió trietilamina (150,83 g, 1,49 mol, 207,76 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de mesilo (25,61 g, 223,59 mmol, 17,31 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml).Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilsulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, 136,03 mmol, 91,26% de rendimiento). ^{1H} NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2:

A una solución de 3-nitro-1H-pirazol (10 g, 88,44 mmol) y 4-metilsulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (37,06 g, 132,66 mmol) en DMF (200 ml) se añadió carbonato de cesio (86,44 g, 265,31 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a 65 °C. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna. (30%-40% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-(3-nitropirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 11,88 mmol, 13,43 % de rendimiento) como un semilíquido blanco. LC-MS (ES $^+$): *m/z* 241,2 [[M-C(CH_3)$_3$]+H]+H] $^+$.

Etapa 3:

A una solución de 4-(3-nitropirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 13,50 mmol) en THF (20 ml) y metanol (20 ml) se añadió NH_4Cl (14,44 g, 269,98 mmol) en agua (5 ml), seguido de la adición de una suspensión de zinc (8,83 g, 134,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al completarse la reacción, la mezcla se pasó a través del lecho de célite, y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se evaporó al vacío para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Devisil, 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para dar 4-(3-aminopirazol-1-il)piperidin- 1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,57 mmol, 48,68 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES $^+$): m/z 211,2 [[M-$C(CH_3)_3$]+H]+H]$^+$.

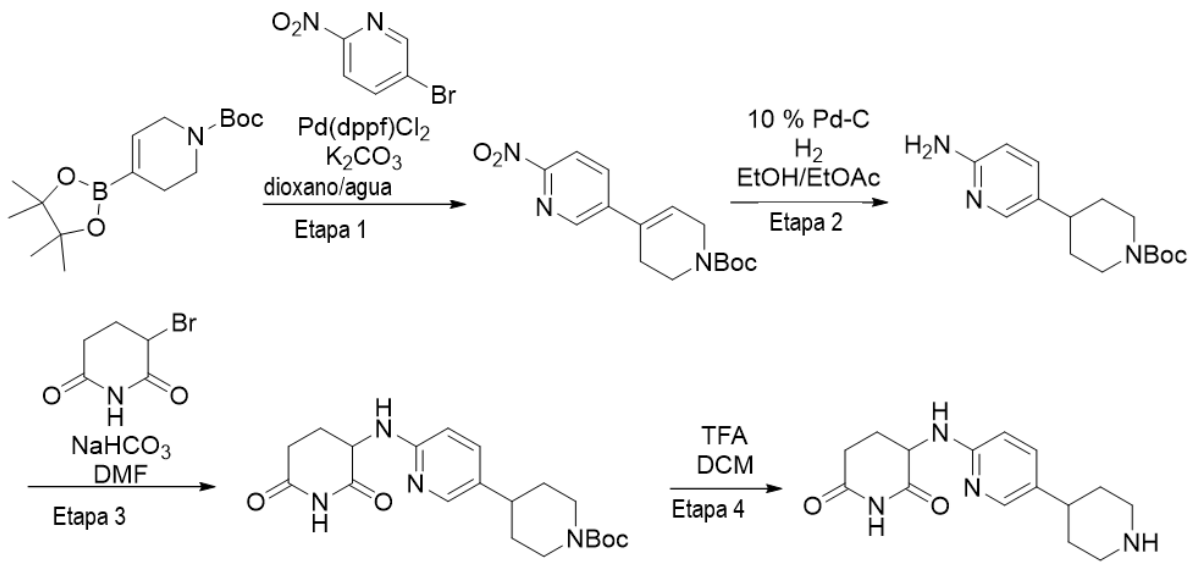
Etapa 4:

A una solución de 4-(3-aminopirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 7,51 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (4,33 g, 22,53 mmol) en DMF (10 ml) se añadió bicarbonato de sodio (6,31 g, 75,09 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 horas. Al completarse la reacción, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera enfriada para obtener el producto bruto. Se purificó mediante cromatografía de fase inversa con célite usando ácido fórmico al 10% en agua para obtener 4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,84 mmol, 37,83 % de rendimiento) como un sólido de color ceniza claro. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 378,3 [M+H]$^+$.

Etapa 5:

A una solución de 4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,900 g, 2,38 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (271,89 mg, 2,38 mmol, 183,71 µL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se trituró con éter dietílico (100 ml) para proporcionar 3-[[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]amino]piperidin-2,6-diona (0,900 g, 1,61 mmol, 67,51 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 278,5 [M+H]$^+$.

Síntesis de 3-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 5-bromo-2-nitro-piridina (15 g, 73,89 mmol) en dioxano (150 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (25,13 g, 81,28 mmol), carbonato de potasio, anhidro, 99 % (30,64 g, 221,68 mmol) en agua (30 ml). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 20 minutos antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2$ (2,70 g, 3,69 mmol) y la reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 4 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se concentró a sequedad. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-(6-nitro-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (18 g, 57,18 mmol, 77,39 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z*306,42$[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(6-nitro-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,38 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (4,36 g, 40,94 mmol). La reacción se agitó en hidrógeno gaseoso durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completarse, la reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar 4-(6-amino-3-piridil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 15,45 mmol, 94,35 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+):*m/z* 278,46 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

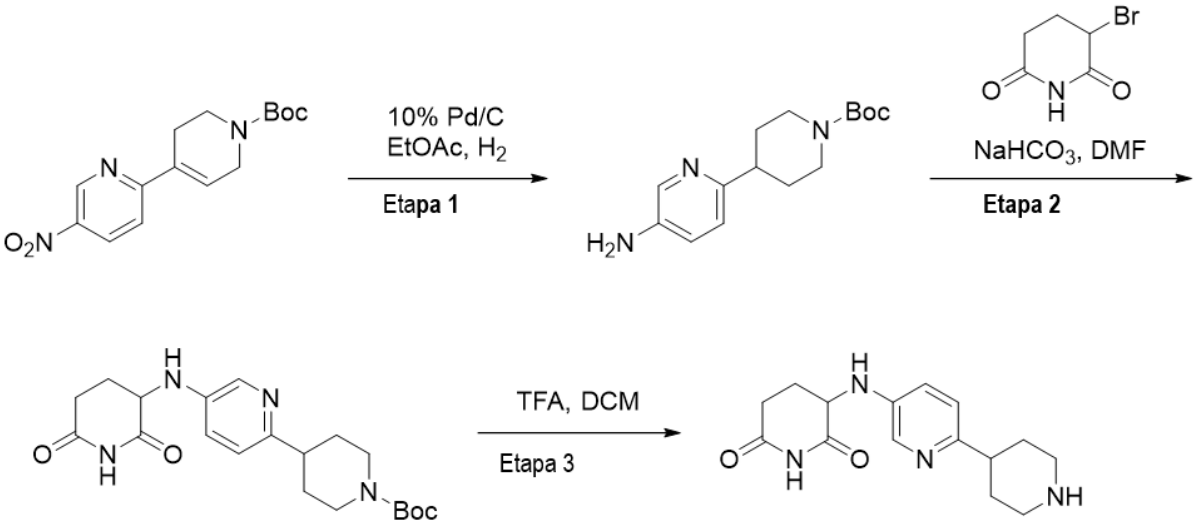
A una solución agitada de 4-(6-amino-3-piridil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 7,21 mmol) en DMF (20 ml) se añadió bicarbonato de sodio (6,06 g, 72,11 mmol) seguido de 3-bromopiperidin-2,6-diona (13,85 g, 72,11 mmol) en atmósfera de argón en un tubo sellado. La mezcla de reacción se

agitó a 80 °C durante 16 horas y el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 30 minutos. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua y éter de petróleo. El producto del filtrado se extrajo con acetato de etilo. A continuación, el producto sólido se disolvió en diclorometano/metanol (5/1) y se combinó con el producto extraído en acetato de etilo. Se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 4,61 mmol, 63,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 389,25 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,83 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (322,88 mg, 2,83 mmol, 218,16 µL) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 ml) para proporcionar sal de TFA 3-[[5-(4-piperidil)-2-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (1,1 g, 2,05 mmol, 72,41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 289,47 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-(5-nitro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 32,75 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbono, tipo 487, seco (3,49 g, 32,75 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120,

0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-(5-amino-2-piridil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 23,47 mmol, 71,66% de rendimiento). LC-MS (ES $^-$): *m/z* 276,24 $[M-H]^-$.

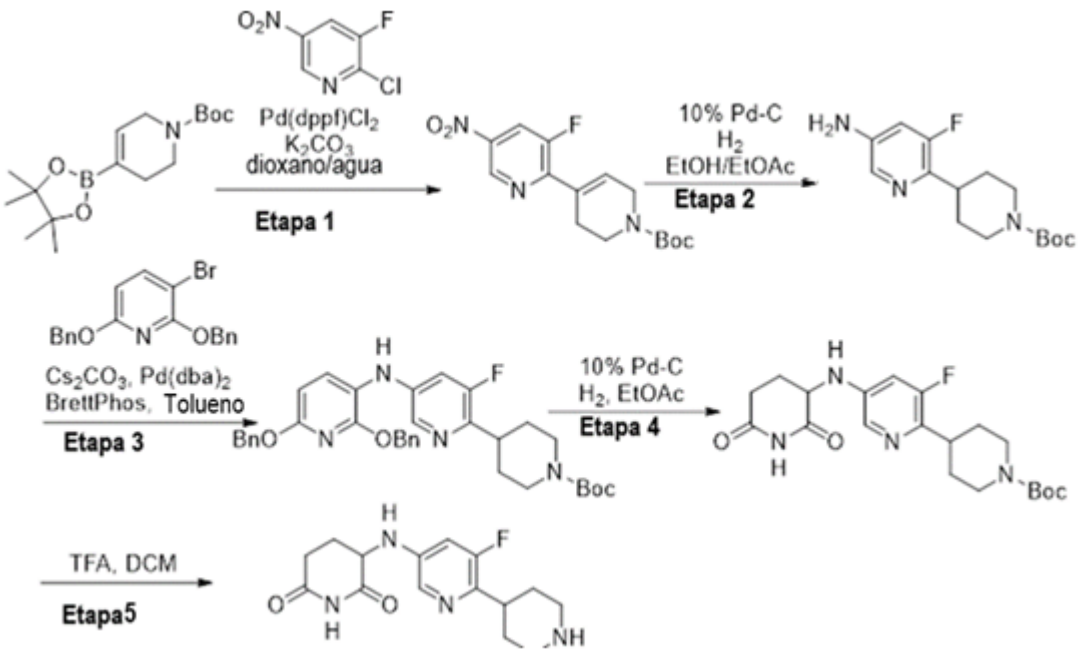
Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(5-amino-2-piridil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 23,44 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (13,50 g, 70,31 mmol) en DMF (40 ml) se añadió bicarbonato de sodio (19,69 g, 234,35 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera fría, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,84 g, 6,40 mmol, 27,32 % de rendimiento) como un sólido de color verde claro. LC-MS (ES $^-$): *m/z* 387,28 $[M-H]^-$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,57 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5,92 g, 51,92 mmol, 4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico y se concentró al vacío para producir3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (700 mg, 2,03 mmol, 78,74 % de rendimiento) como un sólido verde. LC-MS (ES^+): *m/z* 289,46 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((5-fluoro-6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-nitro-piridina de bencilo (10 g, 56,65 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (26,27 g, 84,97 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (25 ml), se añadió carbonato de potasio, anhidro, 99% (23,49 g, 169,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (2,07 g, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 230-400 y acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (18 g, 48,99 mmol, 86,49 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS(ES^-): *m/z* 322,40 $[M-H]^-$

Etapa 2:

Una solución agitada de 4-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 15,46 mmol) en etanol (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió paladio, 10% sobre carbono, Tipo 487, seco (5 g) a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 h temperatura ambiente en presión de globo de H_2. Una vez completada la reacción, se filtró a través de un lecho de célite, se lavó con EtOH y EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto, se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice y 0-100 % de EA-PE como eluyente para producir 4-(5-amino-3-fluoro-2-piridil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 12,60 mmol, 81,45% de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* 296,56 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (13 g, 35,11 mmol) y 4-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,30 g, 28,09 mmol) en tolueno (130 ml) se añadió carbonato de cesio (14,87 g, 45,65 mmol) a RT. La mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se añadieron $Pd(dba)_2$ (1,61 g, 1,76 mmol), BrettPhos (942,36 mg, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 5 minutos adicionales y se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice Davisil (0-40 % EA-PE como eluyente) para obtener 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g, 13,39 mmol, 38,14 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 586,62 $[M+H]^+$.

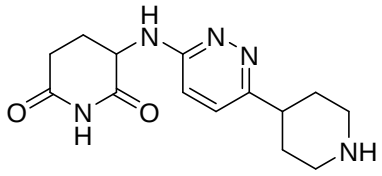
Etapa 4:

Una solución agitada de 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g, 15,39 mmol) en EtOAc (100 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió paladio sobre carbono al 10 %, base húmeda al 60 % (9 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a 25 °C a presión de H_2-60 Psi (Parr Shaker). Una vez completada la reacción, se filtró a través de un lecho de célite lavado con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) y 0-100 % de EA-PE como eluyente para producir 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 13,29 mmol, 86,33 % de rendimiento) como un sólido de color verde claro. LC-MS(ES^+): *m/z* 407,09 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

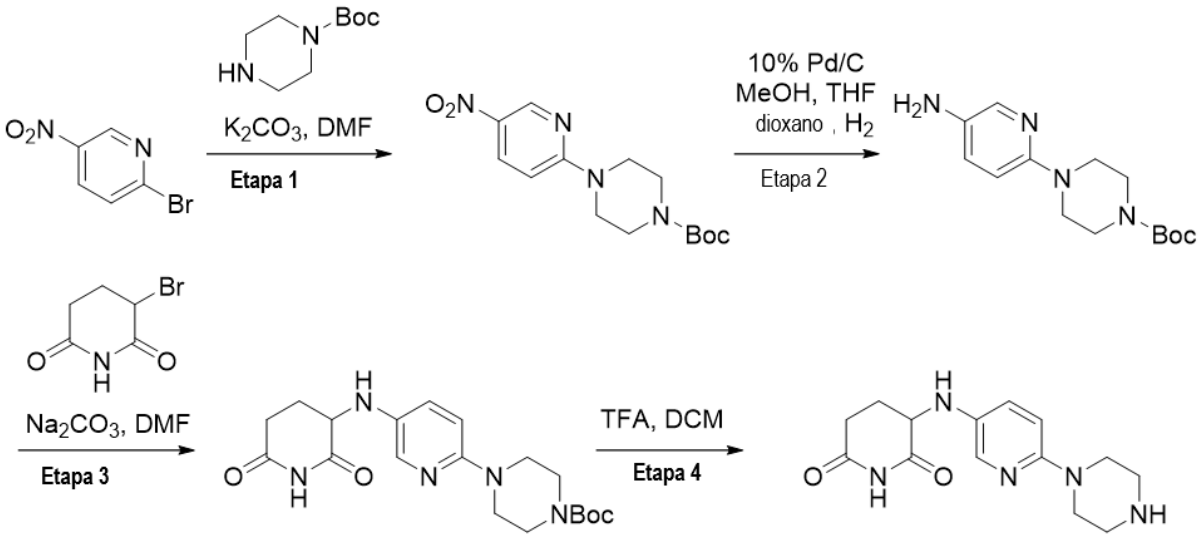
A una solución agitada de 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 590,48 µmol) en DCM (5 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción luego se dejó agitar a RT durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se trituró con éter dietílico (3 x 5 ml) para producir la sal de TFA de 3-[[5-fluoro-6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (220 mg, 492,07 µmol, 83,33 % de rendimiento) como un sólido verde. LC-MS(ES^+): *m/z* 307,11 $[M+H]^+$.

El intermedio 3-((6-(piperidin-4-il)piridazin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona



LC-MS (ES+): *m/z* 290,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[(6-piperazin-1-il-3-piridil)amino]piperidin-2,6-diona

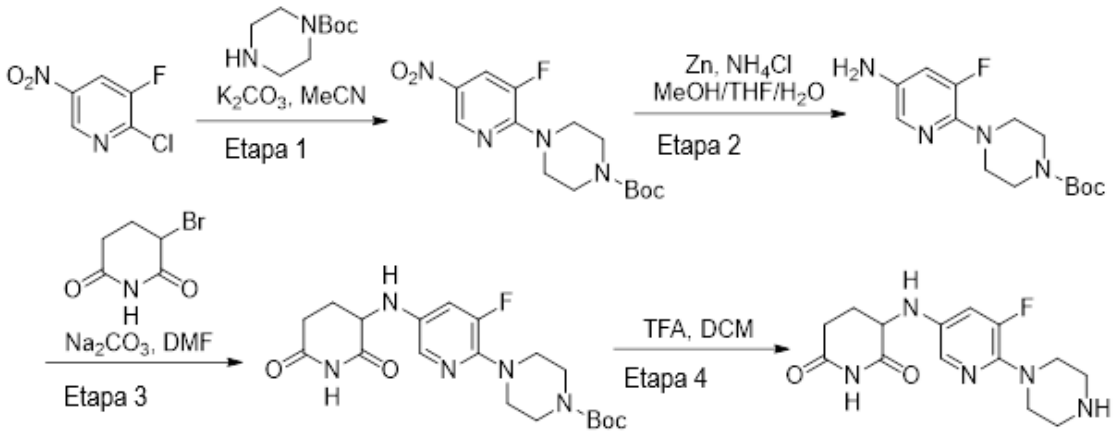


Etapa 1:

A una solución agitada de 2-bromo-5-nitropiridina (12 g, 59,12 mmol) en DMF (120 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (14,31 g, 76,85 mmol) seguido de carbonato de potasio (8,17 g, 59,12 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se filtró. El residuo obtenido se lavó con pentano (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 46,22 mmol, 78,18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES $^+$): *m/z* 209,40 $[M-Boc+H]^+$.

Los procedimientos de la etapa 2 a la etapa 4 son idénticos a la síntesis del intermedio 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona, y el producto 3-[(6-piperazin-1-yl-3-piridil)amino]piperidin-2,6-diona fue confirmado por LC-MS. LC-MS (ES $^+$): *m/z* 290,45 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((5-fluoro-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

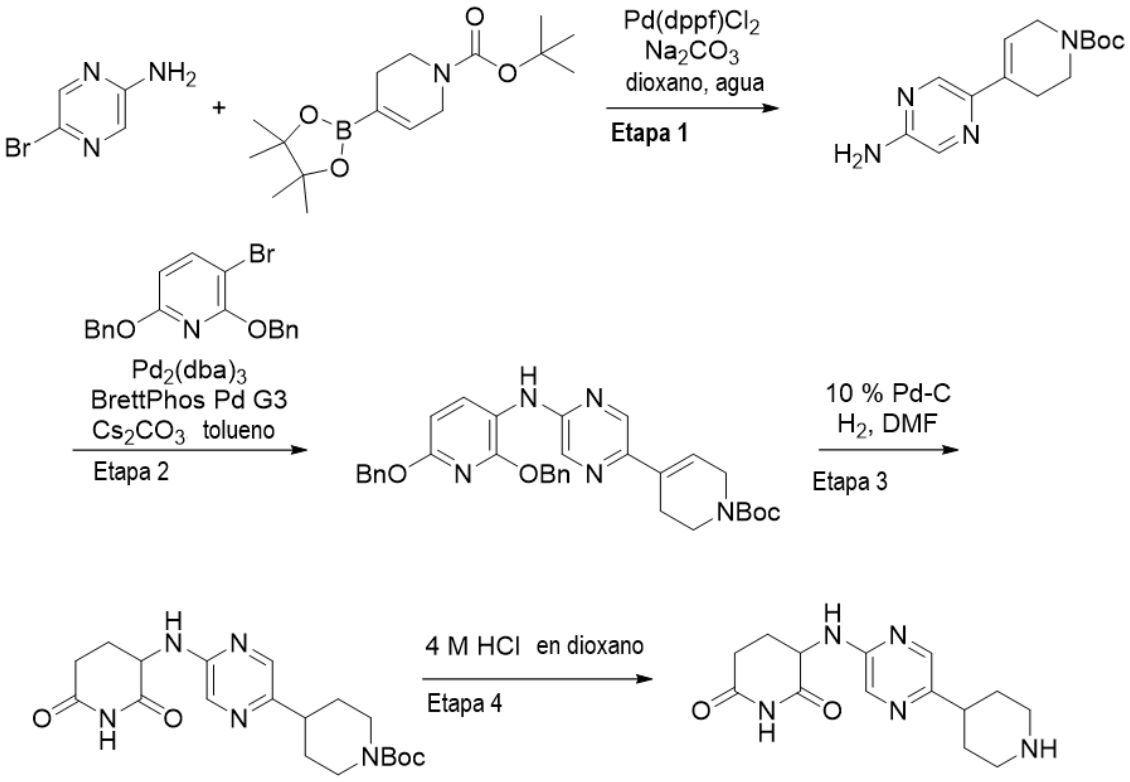
A una solución agitada de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,38 g, 141,62 mmol) en MeCN (41,45 ml) se añadieron carbonato de potasio (19,57 g, 141,62 mmol, 8,55 ml) y 2-cloro-3-fluoro-5-nitro-piridina (25 g, 141,62 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada y se secó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice(60/120 de malla) utilizando 0-30 % de EA-PE como eluyente para producir 4-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42 g, 115,84 mmol, 81,80 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 61,29 mmol) en metanol (100 ml) y THF (100 ml) se le añadió cloruro de amonio (32,78 g, 612,89 mmol, 21,43 ml) seguido de Zn (40,08 g, 612,89 mmol) en una mezcla de agua (50 ml) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con MeOH (100 ml) y THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla de 100/200 & EA-PE al 0-50 % como eluyente) para proporcionar 4-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 40,49 mmol, 66,07 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 297,61 $[M+H]^+$.

Los procedimientos de la etapa 3 a la etapa 4 son idénticos a la síntesis del intermedio 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona, y el producto 3-((5-fluoro-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona fue confirmado por LC-MS. LC-MS (ES^+): *m/z* 308,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((5-(piperidin-4-il)pirazin-2-il)amino)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una mezcla de 5-bromopirazin-2-amina (3 g, 17,24 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,86 g, 18,97 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,41 g, 1,72 mmol) y carbonato de sodio (5,48 g, 51,72 mmol) en dioxano (60 ml) y el agua (15 ml) se desgasificó y purgó con N_2tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Después de que la LC-MS mostró el consumo completo de 5-bromopirazin-2-amina, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto 4-(5-aminopirazin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 7,99 mmol, 46,34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 277,4 $[M+H]^+$. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Una mezcla de 4-(5-aminopirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,81 mmol), 2,6-bis(benciloxi)-3-bromopiridina (669,91 mg, 1,81 mmol), carbonato de cesio (1,47 g, 4,52 mmol), diciclohexil-[3,6-dimetoxi-2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfano (97,12 miligramos, 180,94 µmol) y (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona;paladio (82,85 mg, 90,47 µmol) en tolueno (1ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla luego se agitó a 110 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Después de que se completó la reacción como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante

cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 para 3/1) para producir el compuesto 4-(5-((2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)amino)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,70 mmol, 94,04 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 566,2 $[M+H]^+$.

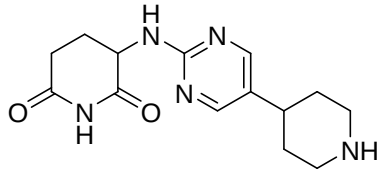
Etapa 3:

A una solución de 4-(5-((2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)amino)pirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,77 mmol) en DMF (50 ml) se añadió paladio (al 10 % sobre carbono, húmedo, 500 mg) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con H_2. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a 25 °C durante 12 horas. La reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante TLC preparatoria (gel de sílice, DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto 4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 320,34 µmol, 18,12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 334,2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 4:

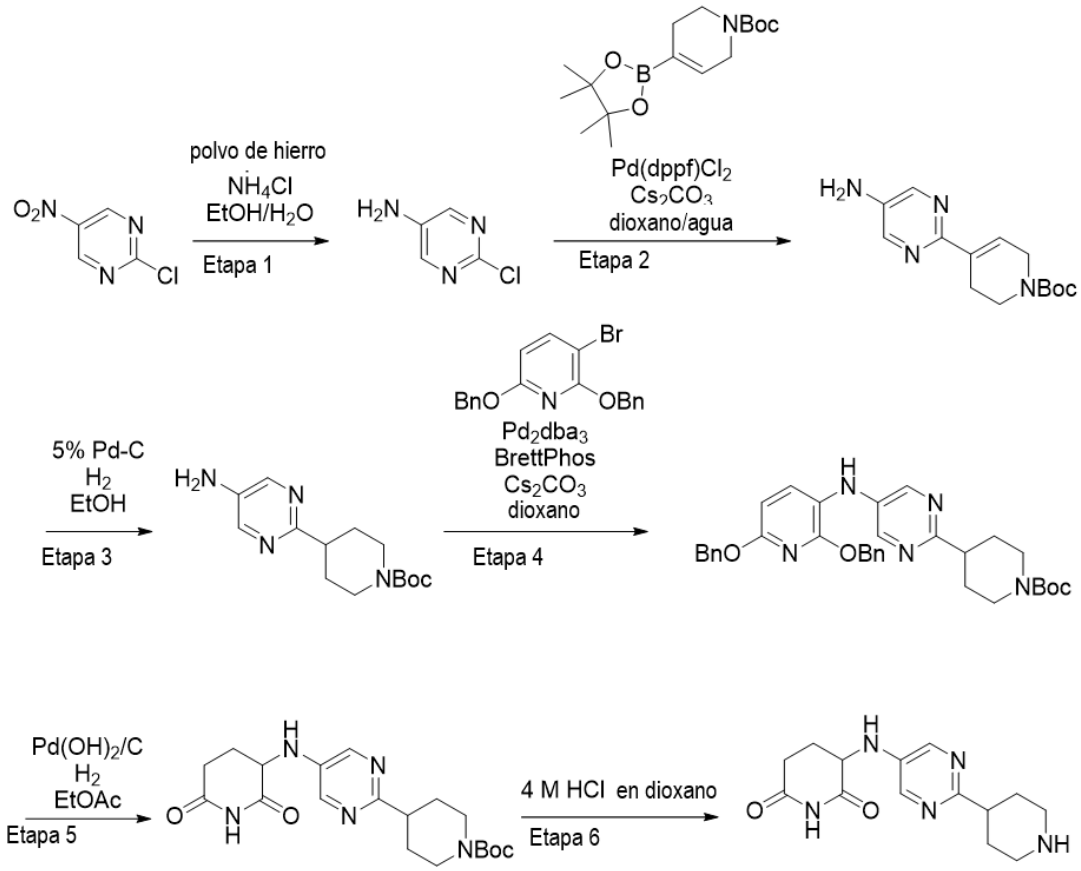
A una solución de 4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)pirazin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 333,81 µmol) en dioxano (2 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,55 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto sal de HCl de 3-((5-(piperidin-4-il)pirazin-2-il)amino)piperidin-2,6-diona (96 mg, 265,20 µmol, 79,45 % de rendimiento) como un sólido azul. LC-MS (ES^+): *m/z* 290,4 $[M+H]^+$.

El intermedio 3-[[5-(4-piperidil)pirimidin-2-il]amino]piperidin-2,6-diona se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 3-((5-(piperidin-4-il)pirazin-2-il)amino)piperidin-2,6-diona



LC-MS (ES^+): *m/z* 290,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[[2-(4-piperidil)pirimidin-5-il]amino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-cloro-5-nitro-pirimidina (3,4 g, 21,31 mmol) en etanol (29 ml) y agua (7 ml) se le añadió polvo de hierro (5,95 g, 106,56 mmol) y cloruro de amonio (2,28 g, 42,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de célite y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar 2-cloropirimidin-5-amina (1,5 g, 10,71 mmol, 50,24 % de rendimiento) como un compuesto gomoso de color marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 130,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A la mezcla de 2-cloropirimidin-5-amina (3 g, 23,16 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,59 g, 27,79 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,89 g, 2,32 mmol) y carbonato de cesio (15,09 g, 46,32 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). El producto deseado

4-(5-aminopirimidin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5,42 g, 12,51 mmol, 54,04% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 276,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 4-(5-aminopirimidin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5,42 g, 19,61 mmol) en etanol (30 ml) se añadió paladio, 5 % en pasta de carbono activado (1,67 g, 15,69 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (15 psi) a 25 °C durante 4 h. Después de que se confirmó por LC-MS que la reacción fue completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). El producto deseado 4-(5-aminopirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,23 g, 11,96 mmol, 60,98% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 279,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A la mezcla de 4-(5-aminopirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 12,57 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (6,05 g, 16,35 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,15 g, 1,26 mmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (1,46 g, 2,51 mmol) y carbonato de cesio (8,19 g, 25,15 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas, hasta que la LC-MS confirmó que se completó la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparatoria (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1). El producto deseado 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,16 g, 3,35 mmol, 26,67 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 568,6 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

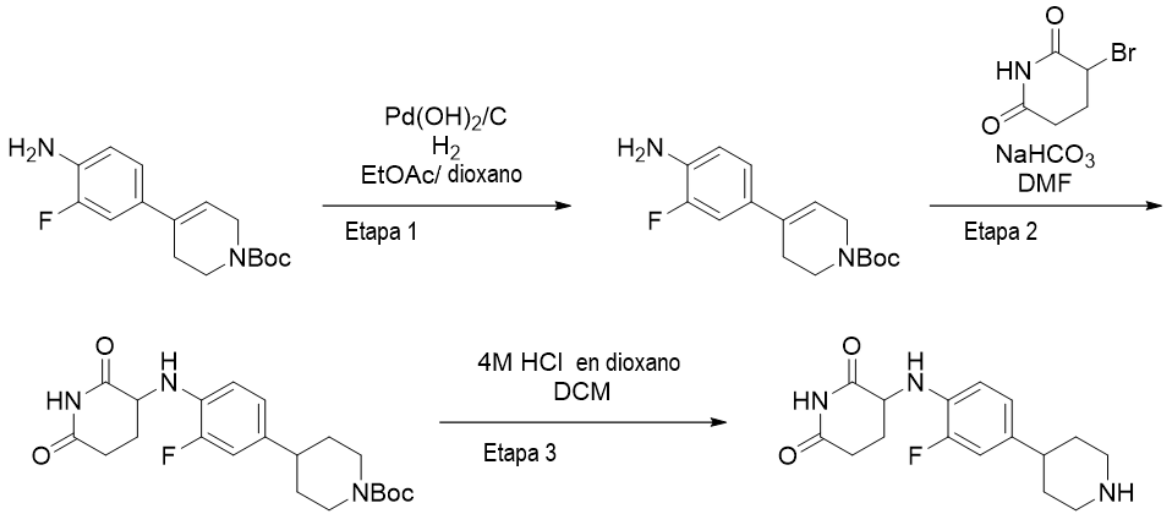
A la solución de 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 88,08 µmol) en acetato de etilo (1,5 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % en peso (24,74 mg, 176,16 µmol). La mezcla se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó en atmósfera de hidrógeno (15 psi) a 15 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, como se muestra en la LC-MS, el producto deseado 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 71,18 µmol, 80,81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo, que se purificó mediante TLC preparatoria (acetato de etilo). LC-MS (ES^+): *m/z* 334 $[M-55]^+$.

Etapa 6:

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml) a 4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 385,16 µmol) a 10 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Una vez completada la reacción (como se demostró por TLC y LC-MS), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter y se liofilizó hasta proporcionar sal de HCl 3-[[2-(4-piperidil)pirimidin-5-il]amino]piperidin-2,6-diona (90 mg, 256,28 µmol, 66,54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) 10,87 (s, 1H), 9,03 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1H), 8,27 (s, 2H), 4,50-4,46 (m,

1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 3H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 6H).LC-MS (ES^+): *m/z* 290,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[2-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 15,51 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y dioxano (25 ml), se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % en peso (2,18 g, 15,51 mmol). Se burbujeó gas hidrógeno a través de la reacción durante 10 minutos para saturar la solución y se llevó a cabo la hidrogenación (1 atmósfera) a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y el catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de célite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo bruto (4,2 g, 14,05 mmol, 90,60 % de rendimiento) como un líquido marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 195,2 $[M+H-100]^+$.

Etapa 2:

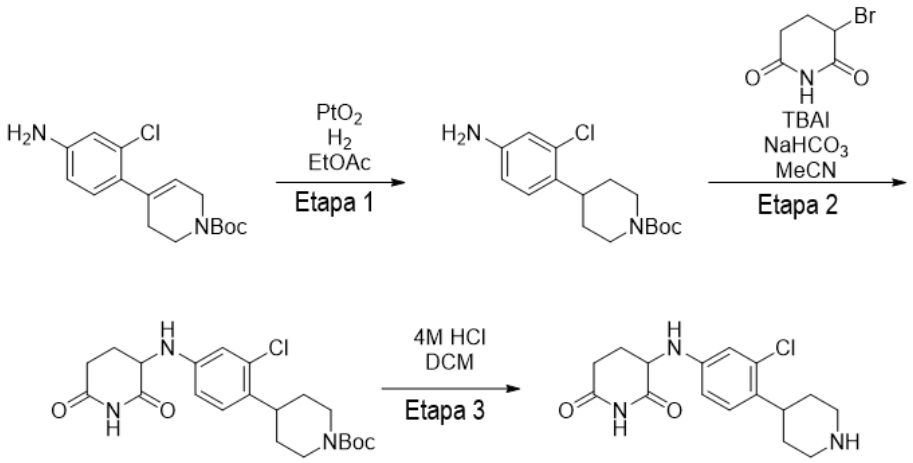
En un tubo sellado, a una solución de 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,40 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (998,84 mg , 11,89 mmol) seguido de 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,63 g, 8,49 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas y el progreso de la reacción se controló por TLC/LC-MS. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (30 ml) y se secó con sulfato de sodio. Luego, la solución se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,30 mmol, 38,31 % de rendimiento) LC-MS (ES^+): *m/z* 306,2 [M+H-

100] $^{+}$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,48 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M (369,95 µl) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar sal de HCl de 3-[2-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,45 mmol, 97,86 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^{+}): *m/z*306,2 [M+H]$^{+}$.

Síntesis de 3-[3-cloro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-(4-amino-2-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,24 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadió PtO_2 (303,70 mg, 1,34 mmol) y el sistema se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas, y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. Se obtuvo el compuesto 4-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,44 g, 1,38 mmol, 42,56% de rendimiento) como un sólido negro y se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^{+}): *m/z* 255,1 [M-*t*Bu+H]$^{+}$.

Etapa 2:

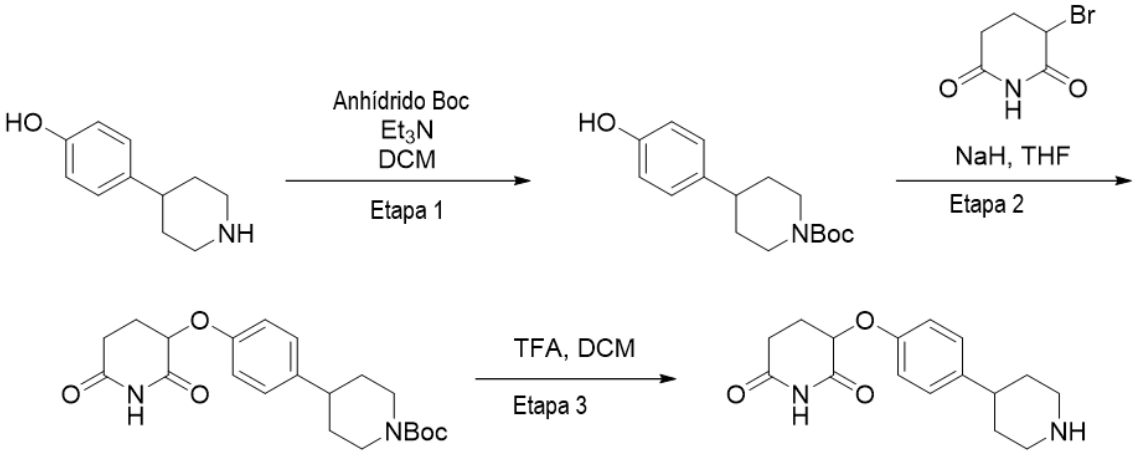
A una solución de 4-(4-amino-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 6,76 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,95 g, 10,13 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (249,56 mg, 675,64 µmol) y bicarbonato de sodio (1,70 g, 20,27 mmol).La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas, y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de

petróleo/acetato de etilo=100/1 a 3/1) Se obtuvo el compuesto 4-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 1,65 mmol, 34,18 % de rendimiento) como un sólido azul. LC-MS (ES^+): *m/z* 366,0 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 237,01 µmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El bruto se trituró con éter para dar sal de HCl 3-[3-cloro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (0,084 g, 231,70 µmol, 97,76 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z*322,16$[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-(4-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Se añadió una solución de sal de HBr de 4-(4-piperidil)fenol (2,00 g, 7,75 mmol) en DCM (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadieron carbonato de terc-butoxicarbonilo y terc-butilo (2,03 g, 9,30 mmol, 2,13 ml) y trietilamina (3,92 g, 38,74 mmol, 5,40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción (confirmada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó consecutivamente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400, 0-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 6,45 mmol, 83,22 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 178,2 $[M\text{-Boc}+H]^+$.

Etapa 2:

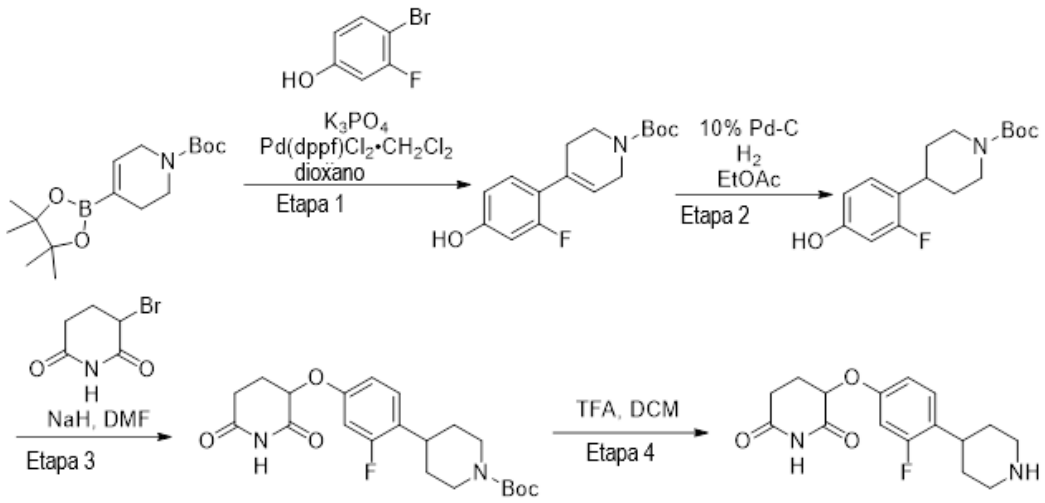
Se añadió lentamente hidruro de sodio (93,78 mg, 3,61 mmol) a una solución agitada de 4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,61 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Después

de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Se enfrió nuevamente a 0 °C antes de agregar muy lentamente 3-bromopiperidin-2,6-diona (553,83 mg, 2,88 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada, la reacción se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo, se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-50 % acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,05 mmol, 29,17 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 411,41 $[M+Na]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 1,42 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (161,44 mg, 1,42 mmol, 109,08 µL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (20 ml) para proporcionar sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona (0,5 g, 1,13 mmol, 80,02 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 289,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenoxi)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de 4-bromo-3-fluoro-fenol (500 mg, 2,62 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc butilo (971,34 mg, 3,14 mmol) y fosfato de potasio tribásico anhidro (1,39 g, 6,54 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (213,78mg,261,78 µmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó completamente a

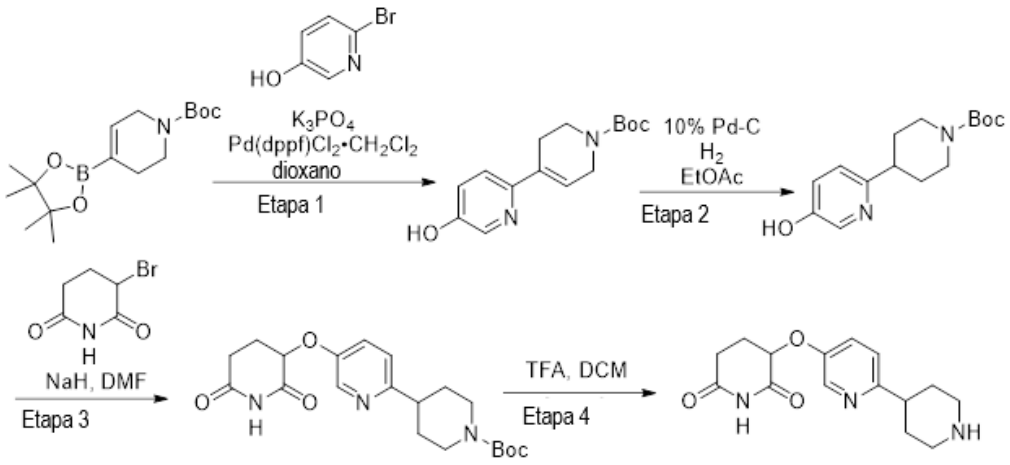
presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) con 0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para producir 4-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg, 2,28 mmol, 87,16 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 194,0 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg, 2,35 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se añadió paladio, 10% sobre carbono, Tipo 487, seco (100 mg, 939,67 µmol) a presión de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla resultante se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El disolvente se evaporó completamente a presión reducida para producir 4-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 2,15 mmol, 91,50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 196,2 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

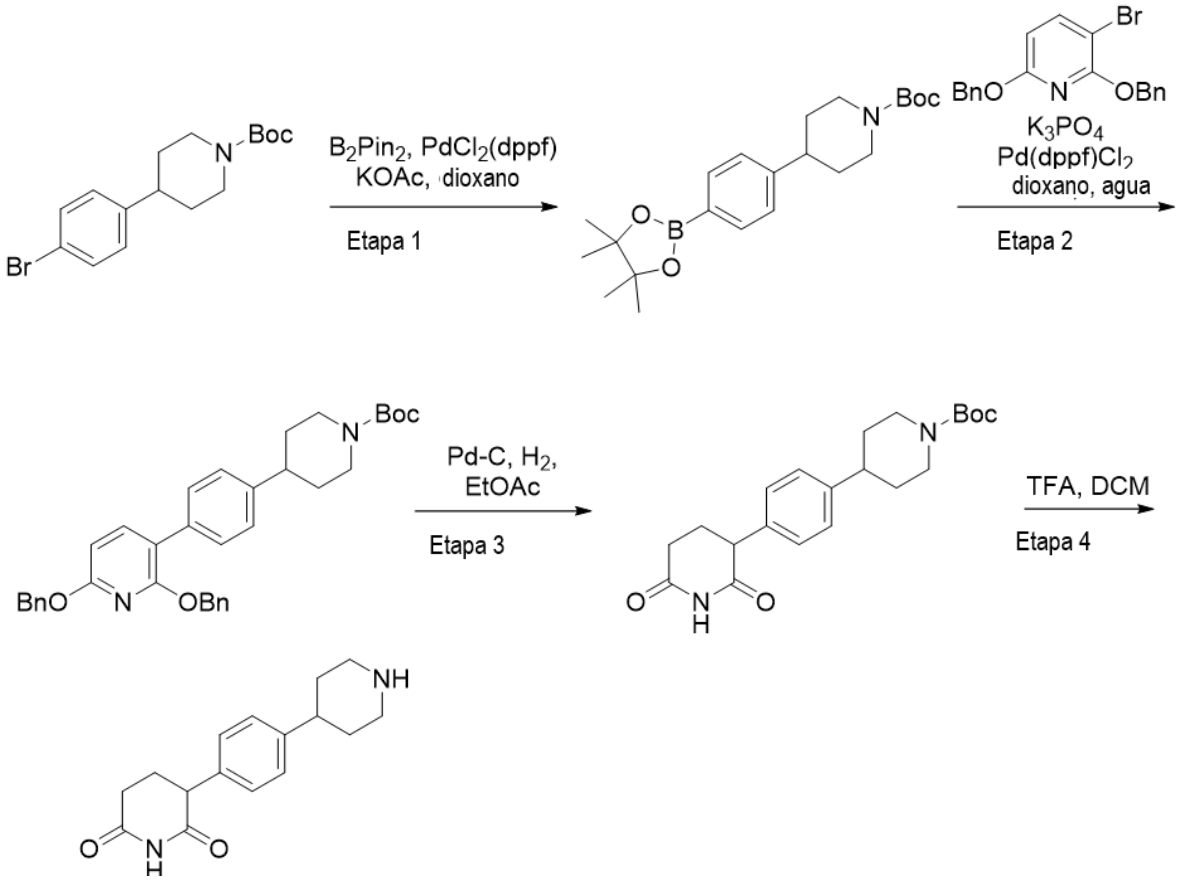
Los procedimientos de la etapa 1 a la etapa 4 son idénticos a la síntesis de intermedio 3-[4-(4-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona, y el producto 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenoxi)piperidin-2,6-diona se confirmó por LC-MS. LC-MS (ES^+): *m/z* 307,11 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)oxi)piperidin-2,6-diona



Los procedimientos de la etapa 3 a la etapa 4 son idénticos a la síntesis del intermedio 3-[4-(4-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona, y el producto 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)oxi)piperidin-2,6-diona se confirmó por LC-MS. LC-MS (ES^+):*m/z* 290,55 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió una solución de 4-(4-bromofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 29,39 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,19 g, 44,08 mmol) seguido de la adición de acetato de potasio (8,65 g, 88,17 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, después de lo cual se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (2,40 g, 2,94 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas mientras se controlaba con TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3) y agua (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 24,27 mmol, 82,58 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 332,41 $[M-56+H]^+$.

Etapa 2:

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió una solución de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 25,82 mmol) en 1,4 dioxano (120 ml) y agua (30 ml), seguido de la adición de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (10,04 g, 27,11 mmol) y fosfato de potasio tribásico anhidro (16,44 g, 77,46 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, después de lo cual se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,89 g, 2,58 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas mientras se controlaba con TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, el catalizador se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 3). El filtrado se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado como un líquido espeso amarillo, que se trituró con éter de petróleo para proporcionar 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puro (7 g, 11,57 mmol, 44,80 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 551,43 $[M+H]^+$.

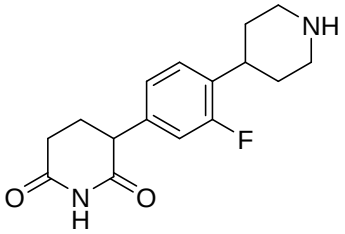
Etapa 3:

A una solución de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (14 g, 25,42 mmol) en acetato de etilo (420 ml) se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbón (14 g, 25,42 mmol), y la reacción se agitó a presión de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completada la reacción, el catalizador se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró en pentano (100 ml) y éter dietílico (100 ml), se secó y se concentró a presión reducida para producir 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,6 g, 23,05 mmol, 90,65 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^-): *m/z* 371,23 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

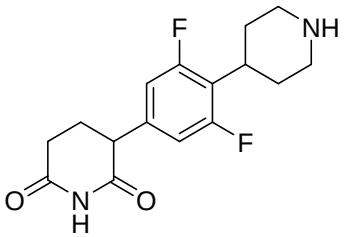
A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 671,22 µmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5,92 g, 51,92 mmol, 4 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para obtener el producto deseado sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (250 mg, 404,22 µmol, 60,22 % de rendimiento) como un líquido marrón. LC-MS (ES^-): *m/z* 371,23 $[M-H]^-$.

Síntesis de 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona



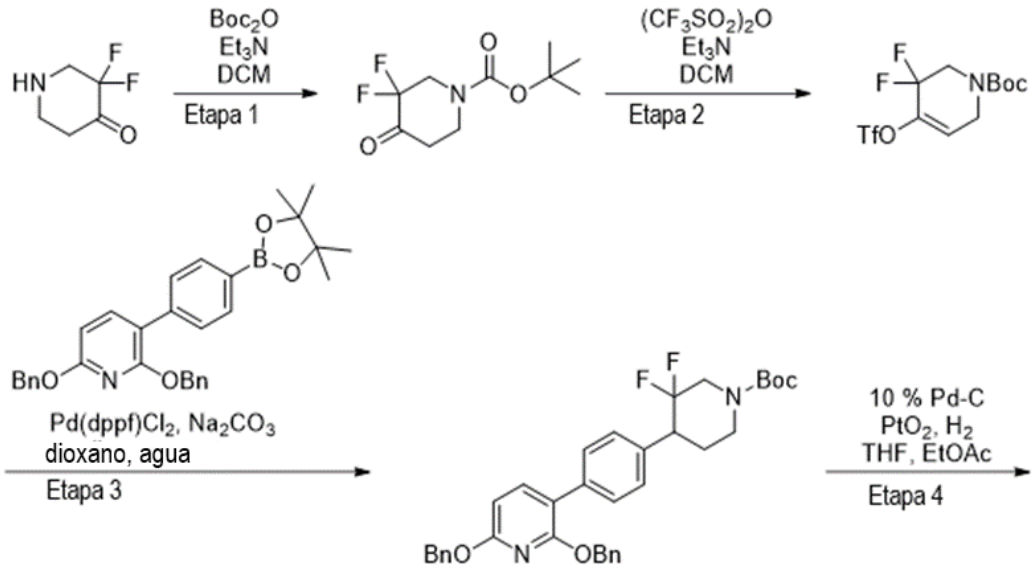
Los procedimientos fueron sustancialmente similares a los de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona, excepto que la síntesis comenzó con 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-(4-bromofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y se utilizó hidróxido de paladio en lugar de paladio para la etapa 3. 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona. LC-MS (ES^+): *m/z* 291,37 $[M+H]^+$

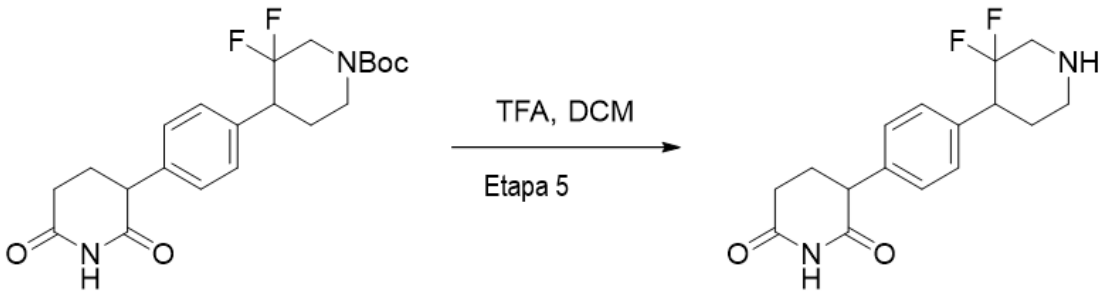
Síntesis de 3-(3,5-difluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona



Los procedimientos son sustancialmente similares a los de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona, excepto que se usó XPhos Pd G2 como catalizador en lugar de $Pd(dppf)Cl_2$ para la etapa 2, y se usó HCl 4 M en dioxano para la desprotección, en lugar de ácido trifluoroacético para la etapa 4. 3-(3,5-difluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona LC-MS (ES^+): *m/z* 309,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona





Etapa 1:

A una solución agitada de 3,3-difluoropiperidin-4-ona (0,5 g, 3,70 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (561,70 mg, 5,55 mmol, 773,69 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió carbonato de terc-butoxicarbonilo y terc-butilo (969,18 mg, 4,44 mmol, 1,02 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se inactivó agregando agua (10 ml) y se agitó durante 5 min. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (2 × 10 ml). La capa orgánica se lavó con 10 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como un sólido gomoso marrón. (700 mg, 48,25% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,38 (s, 2H), 3,60 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,37 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H), 1,39 (s, 9H). El compuesto está en forma de hidrato.

Etapa 2:

A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 21,26 mmol) en DCM (50 ml) se añadió trietilamina (6,45 g, 63,77 mmol, 8,89 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora a -30 °C. A esto le sigue la adición de sulfonato de trifluorometilsulfoniltrifluorometano (9,00 g, 31,88 mmol, 5,36 ml), y la reacción se agitó a -30 °C durante 16 horas y se controló mediante LC-MS y TLC. Al completarse, la reacción se inactivó con agua (3 x 50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Devisil, 7% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 4,42 mmol, 20,80 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillo. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 268,16 [M-Boc+H]$^+$.

Etapa 3:

A la solución agitada de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 9,53 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (5,64 g, 11,44 mmol) en dioxano (40 ml) agua (10 ml) se añadió carbonato de sodio (2,52 g, 23,82

mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (697,26 mg, 952,93 µmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C y el progreso se controló mediante TLC y LC-MS. Después de completarse la reacción, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 2,84 mmol, 29,80 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 585,44 $[M+H]^+$.

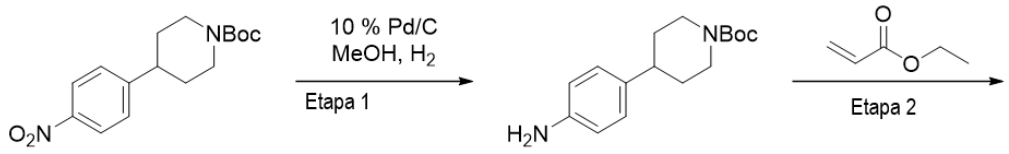
Etapa 4:

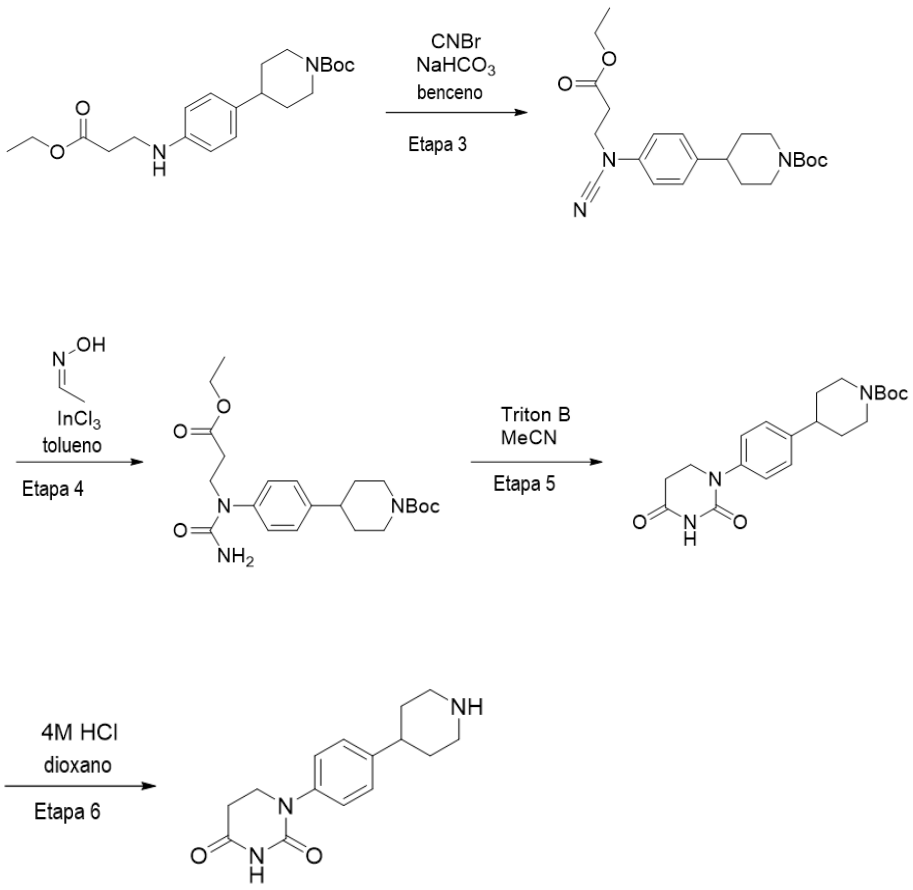
A la solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,42 mmol) en THF (40 ml) se añadió acetato de etilo (10 ml) 10 % en peso de paladio sobre carbono húmedo (1,82 g, 17,10 mmol) y PtO_2 (932,15 mg, 4,11 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de célite utilizando acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto bruto, que se trituró con éter dietílico. La capa de éter dietílico se decantó y el producto deseado se secó a presión reducida para producir 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (995 mg, 2,22 mmol, 64,92 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 407,12 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 244,84 µmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (4,44 g, 38,94 mmol, 3 ml) en nitrógeno y la reacción se agitó a 0-28 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se evaporó hasta sequedad y se lavó con éter dietílico (10 ml x 2) para proporcionar sal de TFA de 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (85 mg, 100,63 µmol, 41,10 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 309,00 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-[4-(4-piperidil)fenil]hexahidropirimidina-2,4-diona





Etapa 1:

Una solución de 4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (15,0 g, 49,29 mmol) en metanol (300 ml) se desgasificó con gas argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbono (10,49 g, 98,57 mmol) a temperatura ambiente y la hidrogenación se llevó a cabo a 70 psi usando un aparato parr durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con metanol (4 x 20 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida a 45 °C para proporcionar el producto deseado 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,8 g, 34,14 mmol, 69,26 % de rendimiento) como un sólido blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 177,17 $[M-100+H]^+$.

Etapa 2:

Una mezcla de 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 g, 57,89 mmol), ácido láctico DBU (líquido iónico) (10,28 g, 34,74 mmol) y acrilato de etilo (7,53 g, 75,26 mmol, 8,02 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para

producir el producto bruto, que se purificó con CombiFlash® usando acetato de etilo al 5-10 % en hexano como eluyente para producir 4-[4-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,5 g, 31,54 mmol, 54,48 % de rendimiento) como un líquido amarillo gomoso. LC-MS (ES^+): *m/z* 321,2 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 3:

A la solución agitada de 4-[4-[(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 39,84 mmol) en benceno (100 ml), bromuro de cianógeno (6,75 g, 63,75 mmol, 3,34 ml) y bicarbonato de sodio (5,36 g, 63,75 mmol) se añadieron simultáneamente. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después del consumo completo del material de partida según lo controlado por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se separó, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-[4-[ciano-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,5 g, 29,58 mmol, 74,24 % de rendimiento) como un semisólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 402,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución agitada de 4-[4-[ciano-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,5 g, 31,13 mmol), tricloroindigano (2,07 g, 9,34 mmol) y (1Z)-acetaldehído oxima (5,52 g, 93,40 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después del consumo completo del material de partida controlado por TLC, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se lavó con pentano para obtener 4-[4-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 26,03 mmol, 83,61 % de rendimiento) como un líquido gomoso, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 364,4 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 5:

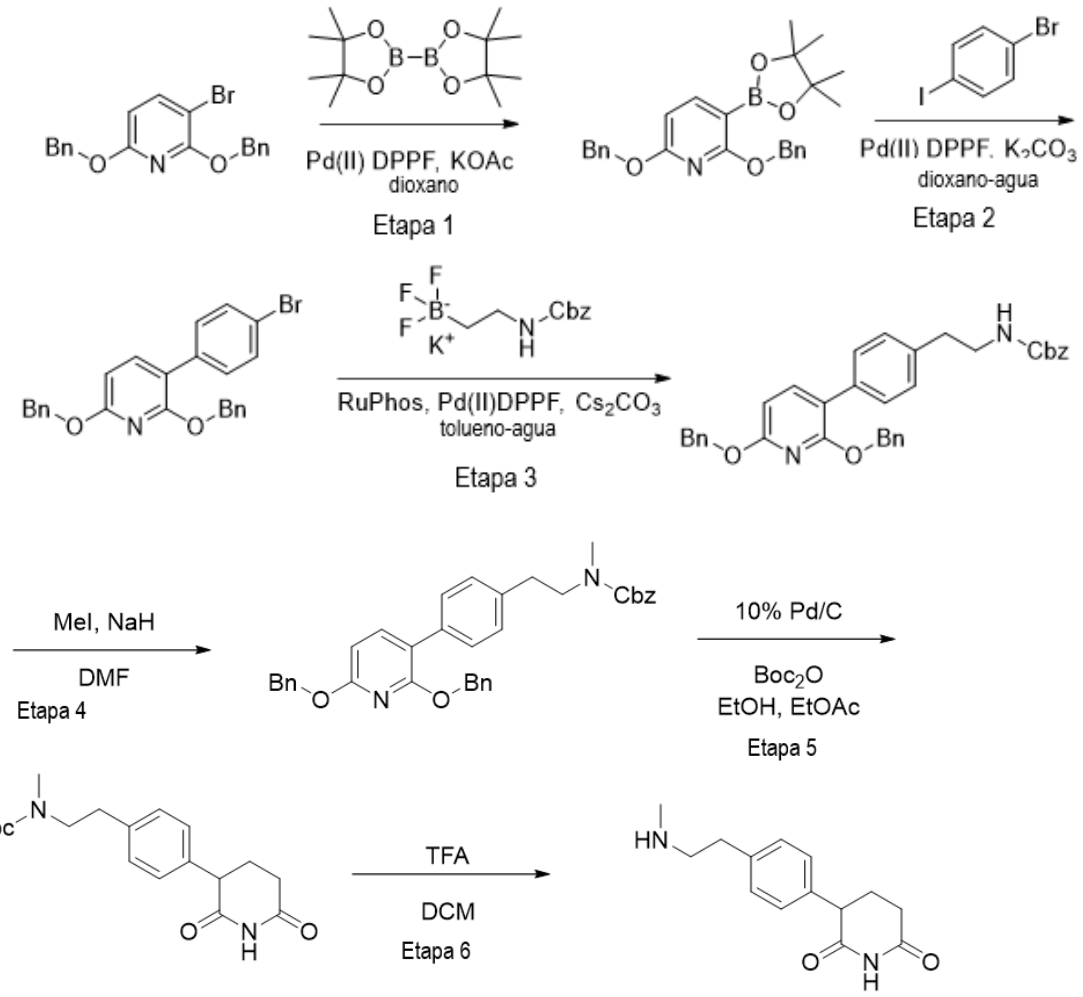
Una solución de 4-[4-[carbamoil-(3-etoxi-3-oxo-propil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 28,60 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se calentó a 60°C con agitación. Se añadió Triton B (40 % en metanol) (17,94 g, 42,91 mmol, 19,50 ml) a la mezcla y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después del consumo completo del material de partida (confirmado por TLC y LC-MS), la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna para producir 4-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 21,21 mmol, 74,14 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 318,1 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 6:

A una suspensión agitada de 4-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,50 g, 36,15 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (50 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción como se evidencia en LC-MS, los volátiles se eliminan al vacío para proporcionar sal de HCl

de 1-[4-(4-piperidil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona (11,1 g, 34,77 mmol, 96,18 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 274,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-[2-(metilamino)etil]fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (25 g, 67,52 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3 ,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (25,72 g, 101,29 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se añadió acetato de potasio (13,25 g, 135,05 mmol, 8,44 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 10 min y luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (2,76 g, 3,38 mmol) . La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con gas argón durante 2 min y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 5% acetato de etilo en éter de petróleo como un

eluyente para producir 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (15,2 g, 23,69 mmol, 35,09 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 418,26 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de ácido (4-bromofenil)borónico (18 g, 89,63 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (37,40 g, 89,63 mmol) en dioxano (240 ml) se le añadió agua (30 ml) K_2CO_3 (37,16 g, 268,89 mmol, 16,23 ml). La mezcla de reacción se desgasificó a presión de nitrógeno, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (6,56 g, 8,96 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 12 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se recogió y se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 2-4 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (12 g, 18,82 mmol, 21,00 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 446,15 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (1 g, 2,24 mmol) y (2-{[(benciloxi)carbonil]amino}etil)(trifluoro)borato de potasio (958,14 mg, 3,36 mmol) en tolueno (15 ml), se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (2,19 g, 6,72 mmol) y se purgó con argón durante 10 min. Luego se añadieron 2-diciclohexilfosfano-2',6'-diisopropoxibifenilo (209,08 mg, 448,09 µmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (163,94 mg, 224,05 µmol) y se desgasificaron con argón. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de célite y el filtrado resultante se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, concentrada a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]etil]carbamato de bencilo (1,2 g, 1,87 mmol, 83,59 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 545,33 $[M+H]^+$

Etapa 4:

Se recogió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (113,97 mg, 4,96 mmol) en DMF (10 ml) en atmósfera inerte a 0 °C. N-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]etil]carbamato de bencilo (0,9 g, 1,65 mmol) en DMF se añadió gota a gota y se agitó durante 30 min. Luego, se añadió yoduro de metilo (469,10 mg, 3,30 mmol, 205,75 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con Na2SO4 y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) utilizando 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo para dar N-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]etil]-N-metil-carbamato de bencilo (0,75 g, 1,17 mmol, 70,68 % de rendimiento) como líquido aceitoso incoloro. LC-MS (ES^-): *m/z* 557,37 $[M-H]^-$

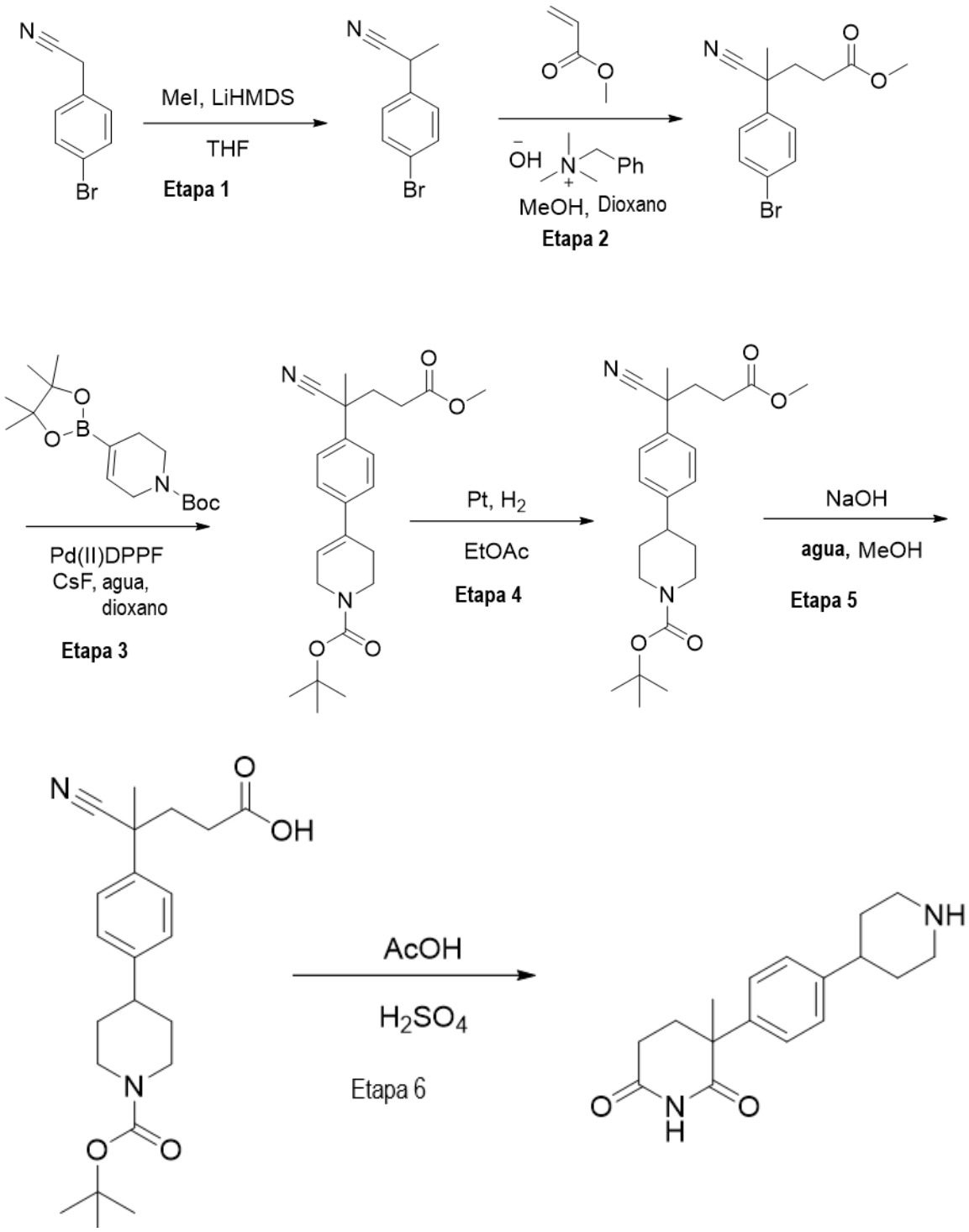
Etapa 5:

A una solución agitada de N-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]etil]-N-metil-carbamato de bencilo (1 g, 1,79 mmol) en etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (190,49 mg, 1,79 mmol) seguido de anhídrido Boc (390,66 mg, 1,79 mmol , 411,22 µL) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó bajo presión de acumulador de hidrógeno durante 16 horas a 25°C. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de célite. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Devisil, 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener N-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,34 g, 902,95 µmol, 50,44 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 345,46 $[M-H]^-$.

Etapa 6:

A una solución agitada de N-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,34 g, 981,47 µmol) en DCM (2 ml) en atmósfera inerte se añadió ácido trifluoroacético (111,91 mg, 981,47 µmol, 75,61 µl) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 x 50 ml). El bruto obtenido se purificó por HPLC preparatoria para dar 3-[4-[2-(metilamino)etil]fenil]piperidin-2,6-diona (23 mg, 91,34 µmol, 9,31 % de rendimiento) . LC-MS (ES^+): *m/z* 247,06 $[M+H]^+$

Síntesis de 3-metil-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (2 g, 10,20 mmol, 1,34 ml) en THF (20 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 12,24 ml) a -78°C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas, luego se añadió yodometano (1,59 g, 11,22 mmol, 698,61 µl) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (10 g de sílice, 0-10 % de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 70 ml/min) para dar 2-(4-bromofenil)propanonitrilo (1,41 g, 6,64 mmol, 65,13 % de rendimiento) como un aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 3,88 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65-1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2:

A una solución de 2-(4-bromofenil)propanonitrilo (1 g, 4,76 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio al 40 % p/p en metanol (796,15 mg, 1,90 mmol) y 2-(4-bromofenil)propanonitrilo (1 g, 4,76 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó agregando cloruro de amonio (20 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(4-bromofenil)-4-ciano-pentanoato de metilo (1,05 g, 3,51 mmol, 73,73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,42-2,14 (m, 4H), 1,66 (s, 3H).

Etapa 3:

Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-4-ciano-pentanoato de metilo (1,05 g, 3,55 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, 4,25 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (129,71 mg, 177,27 µmol) y CsF (1,62 g, 10,64 mmol, 392,15 µL) en agua (2 ml) y dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas a una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (10 g de sílice, 0-20 % de acetato de etilo en gradiente de éter de petróleo a 60 ml/min) para dar 4-[4-(1-ciano-4-metoxi-1-metil-4-oxo-butil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,23 mmol, 91,09 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 299,1 $[M+H-Boc]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 4-[4-(1-ciano-4-metoxi-1-metil-4-oxo-butil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,26 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio, 5% en pasta de carbono activado (347,17 mg, 3,26 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida. El producto, 4-[4-(1-ciano-4-metoxi-1-metil-4-oxo-butil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,25 mmol, 99,50 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 423,3 $[M+Na]^+$.

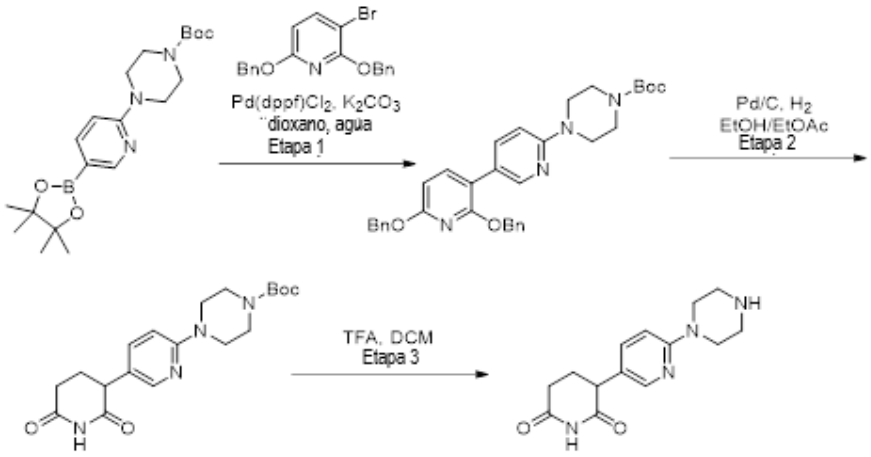
Etapa 5

A una solución de 4-[4-(1-ciano-4-metoxi-1-metil-4-oxo-butil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,7 g, 29,21 mmol) en agua (10 ml) y metanol (100 ml), se añadió hidróxido de sodio, perla (2,34 g, 58,43 mmol, 1,10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH, se diluyó con H2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa de agua se ajustó a pH 5 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (100 ml × 3), se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]-4-ciano-pentanoico (9,5 g, 23,35 mmol, 79,94 % de rendimiento) era un sólido blanco y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,57 - 12,04 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 2,94 - 2,65 (m, 3H), 2,33 - 2,13 (m, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (br d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 6

Una mezcla de ácido 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]-4-ciano-pentanoico (6,5 g, 16,82 mmol), ácido acético (52,50 g, 874,27 mmol, 50 ml) y ácido sulfúrico (1,65 g, 16,82 mmol, 10 ml) se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (flujo: 100 ml/min; gradiente: de 100-50 % de agua en acetonitrilo (con modificador HCl) durante 15 min; columna: 330g Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40µm; 120 A) para dar clorhidrato de 3-metil-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (4,40 g, 13,07 mmol, 77,73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 9,10 - 8,74 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 4H), 3,36 (br s, 2H), 2,98 (br t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 4H), 1,42 (s, 3H).

Síntesis de 3-(6-piperazin-1-il-3-piridil)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,3 g, 13,61 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (4,20 g, 11,35 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (25 ml) se añadió K_2CO_3(3,14 g, 22,69 mmol, 1,37 ml) y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (415,07 mg,567, 26 µmol) y se purgó con nitrógeno durante 5 min. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y el filtrado se concentró. La materia bruta se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, acetato de etilo/éter de petróleo al 15 % como eluyente) para dar 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 6,92 mmol, 61,00 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 553,84 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,27 (m, 10H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,53 (bs, 8H), 1,49 (s, 9H).

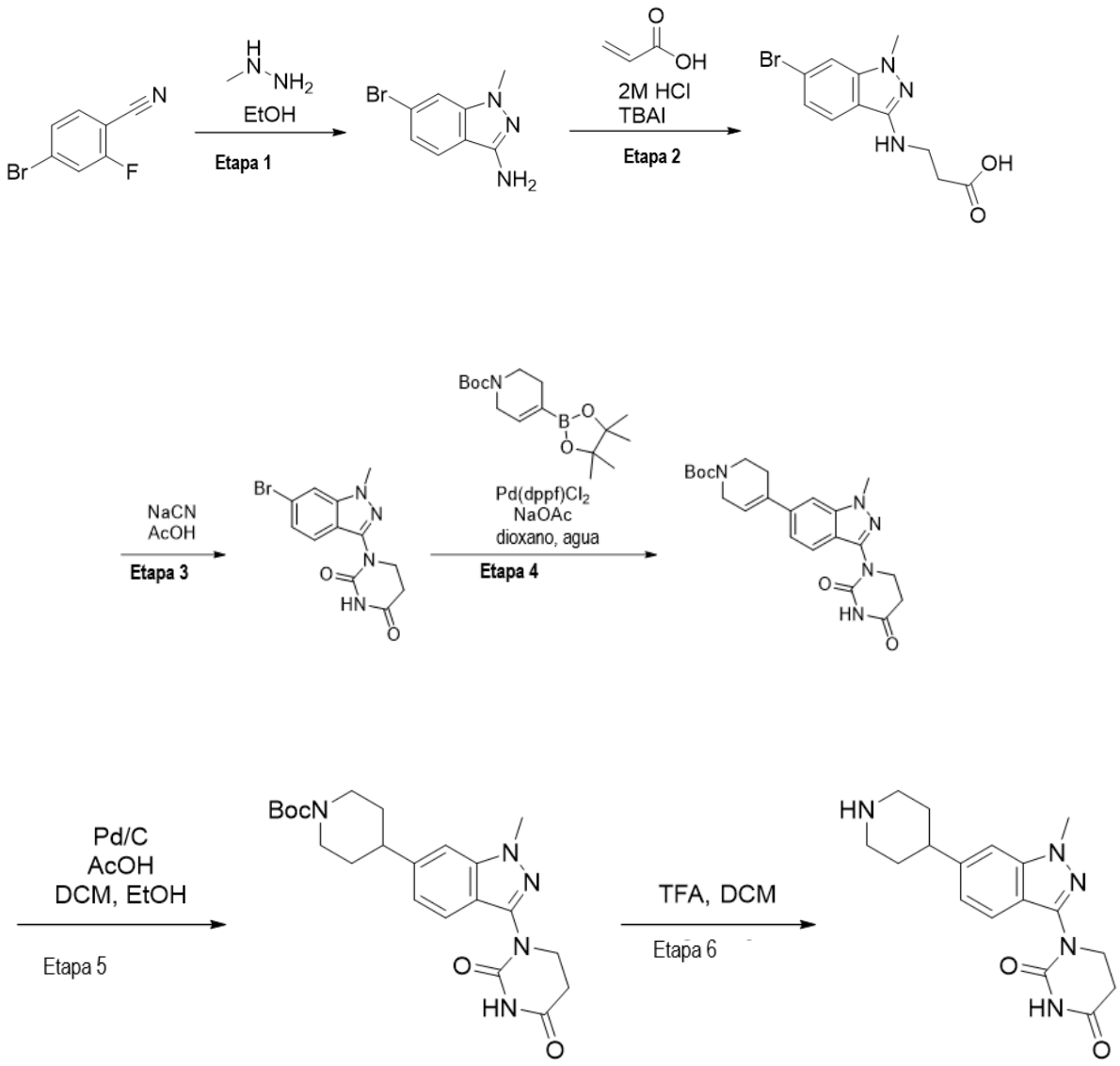
Etapa 2:

A una solución agitada de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 8,14 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y etanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (4,50 g, 42,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno gaseoso a la presión del acumulador a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400. El producto deseado se eluyó con acetato de etilo al 95 % en éter de petróleo para proporcionar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 5,33 mmol, 65,44 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 375,45 $[M+H]^+$

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,01 mmol) en DCM (20 ml) en atmósfera inerte se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (22,20 g, 194,70 mmol, 15 ml) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completado, el bruto se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (2 x 100 ml), luego se secó para obtener la sal de TFA de 3-(6-piperazin-1-il-3-piridil)piperidin-2,6-diona (1,5 g, 3,79 mmol, 94,49 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 275,45 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (25 g, 125,00 mmol) en etanol (500 ml) se añadió metilhidrazina (solución acuosa al 85 %) (51,83 g, 1,12 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en el autoclave (1000 ml) durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (2000 ml) y se agitó durante 30 minutos. La masa solidificada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó bien para dar 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (25 g, 105,05 mmol, 84,05 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 291,37 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A la solución agitada de 6-bromo-1-metil-indazol-3-amina (50 g, 221,17 mmol) en HCl (solución acuosa 2 M) (500,00 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (7,13 g, 22,12 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C (temperatura interna) y se añadió gota a gota ácido acrílico (23,91 g, 331,75 mmol, 22,77 ml). A continuación, la reacción se calentó a 100 °C (externa) durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (1000 ml). Se neutralizó a pH 6,5 a 7 con solución de $NaHCO_3$ 2M (1000 ml) con buena agitación. El precipitado sólido se filtró, se lavó con un exceso de agua helada y se secó bien hasta proporcionar ácido 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (54 g, 163,30 mmol, 73,84% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 298,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de ácido 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (160 g, 536,67 mmol) en ácido acético (1,07 kg, 17,76 mol, 1,02 L) se añadió cianato de sodio, 95% (46,67 g, 717,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, y el progreso se controló por TLC. Una vez completada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo Büchner y se lavó con agua (2 x 500 ml). El producto se secó por completo para producir 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (175 g, 527,69 mmol, 98,33 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 323,27 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona (15 g, 46,42 mmol) y 4-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (18,66 g, 60,34 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (30 ml) se añadió acetato de sodio, anhidro, (11,42 g, 139,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 10 minutos y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno]paladio(II) (3,40 g, 4,64 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (18 g, 34,69 mmol, 74,73 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 426,44 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

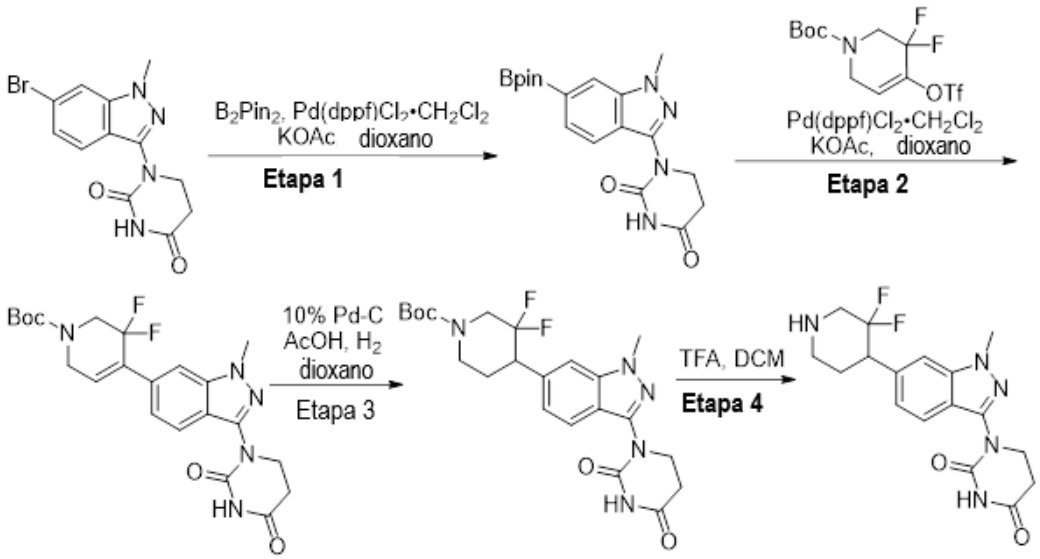
Una solución de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g,8,46 mmol) en etanol (30 ml) y DCM (10 ml) y se añadió una cantidad catalítica de ácido acético glacial (508,09 mg, 8,46 mmol, 3 ml) a un hidrogenador Parr Shaker. Se añadió paladio sobre carbono, 10 % en peso (3,08 g, 25,38 mmol) a esta mezcla en atmósfera inerte y la reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con 10% MeOH/DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 4-[3-

(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 8,17 mmol, 96,55 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 428,45 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de terc-butilo 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato (2,7 g, 6,32 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (22,20 g, 194,70 mmol, 15 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 horas y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se evaporó para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico y se concentró *al vacío* para producir sal de TFA 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (2,5 g, 4,92 mmol, 77,93 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 328,48 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(6-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (5 g, 15,47 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) en un matraz de botella redondo de dos bocas de 100 ml se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,89 g, 23,21 mmol) y acetato de potasio (3,80 g, 38,68 mmol, 2,42 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$(758,15 mg, 928,38 µmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Una vez completada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de célite. El filtrado se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, gradiente: 2-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (4,98 g, 10,29

mmol, 66,48 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 371,36 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (453,58 mg, 1,23 mmol) y acetato de potasio (334,00 mg, 3,40 mmol, 212,74 µL). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (66,70 mg, 81,68 µmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de célite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para producir 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 1,09 mmol, 79,89 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ES^+): *m/z* 462,38 $[M+H]^+$.

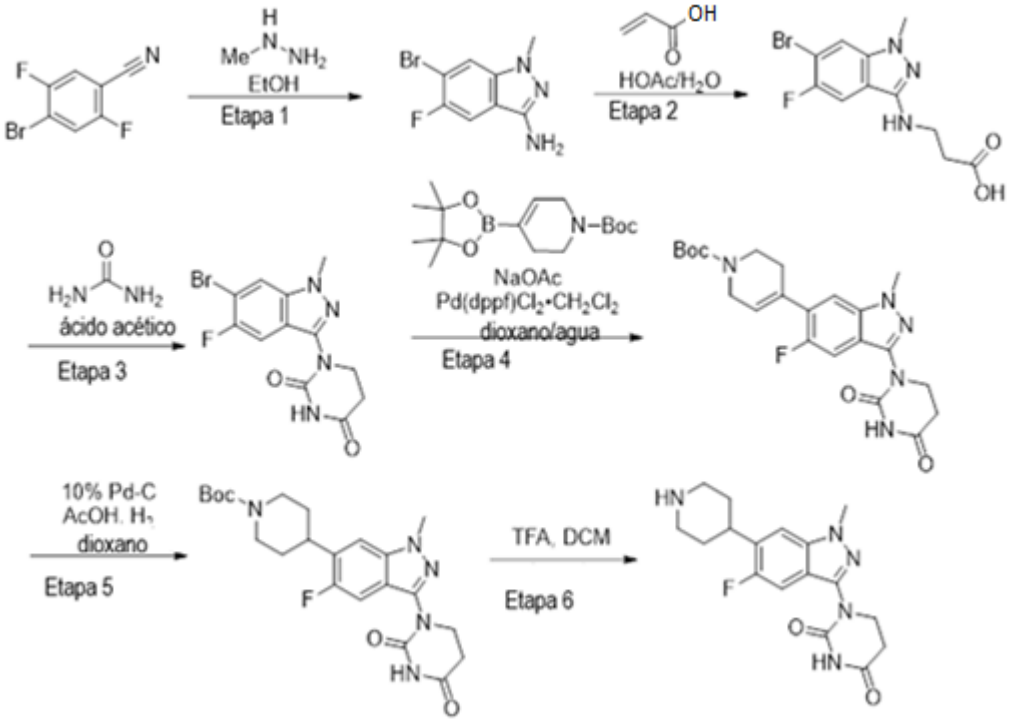
Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 433,41 µmol) en 1,4-diaoxano (2 ml) y ácido acético (419,60 mg, 6,99 mmol, 400,00 µL) se añadió paladio, 10 % sobre carbono, Tipo 487, seco (200,00 mg, 1,88 mmol) y se agitó durante 16 horas a 25 °C a presión de H_2en el acumulador. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite, se lavó con 10% MeOH/DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 ml), se filtró y se secó bien para dar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 275,00 µmol, 63,45 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 461,97 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 431,52 µmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (49,20 mg, 431,52 µmol, 33,24 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para proporcionar 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,170 g, 289,23 µmol, 67,03 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 364,13 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo (1 g, 4,59 mmol) en etanol (10 ml), se añadió metilhidrazina (253,60 mg, 5,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas en un reactor de microondas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía (Et_2O- pentano = 2:8) para obtener 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (700 mg, 2,60 mmol, 56,58 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 244,94 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (2,5 g, 10,24 mmol) en agua (25 ml) dentro de un tubo sellado, se añadió ácido acético (492,09 mg, 8,19 mmol, 469,10 µL) y ácido acrílico (885,78 mg, 12,29 mmol, 842,80 µL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta aproximadamente 100 ºC durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró directamente y luego se añadieron 10 ml de acetonitrilo y 100 ml de éter dietílico al producto bruto, dando como resultado una suspensión. La suspensión se agitó durante 10 min y el precipitado se recogió y se secó para obtener el bruto de ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (2,5 g, 4,78 mmol, 46,71 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón claro tomado directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

A una solución de ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (5 g, 15,82 mmol) en ácido acético (48,22 ml), se añadió urea (3,32 g, 55,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas y luego se enfrío hasta temperatura ambiente. La

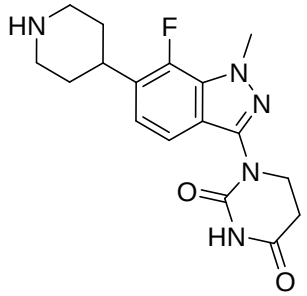
mezcla de reacción se acidificó a pH < 1 usando conc. Luego se calentó HCl a aproximadamente 120 °C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc - PE como eluyente para dar 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1,8 g, 4,68 mmol, 29,58% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 342,66 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona (1,5 g, 4,40 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (1,92 ml) y agua (7,69 ml), se añadió acetato de sodio (901,73 mg, 10,99 mmol, 590,14 µL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 min. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (359,08 mg, 439,71 µmol) a la mezcla y se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), filtrado a través de célite. El filtrado se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 230-400, 90 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,00 mmol, 22,80 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 444,35 $[M+H]^+$.

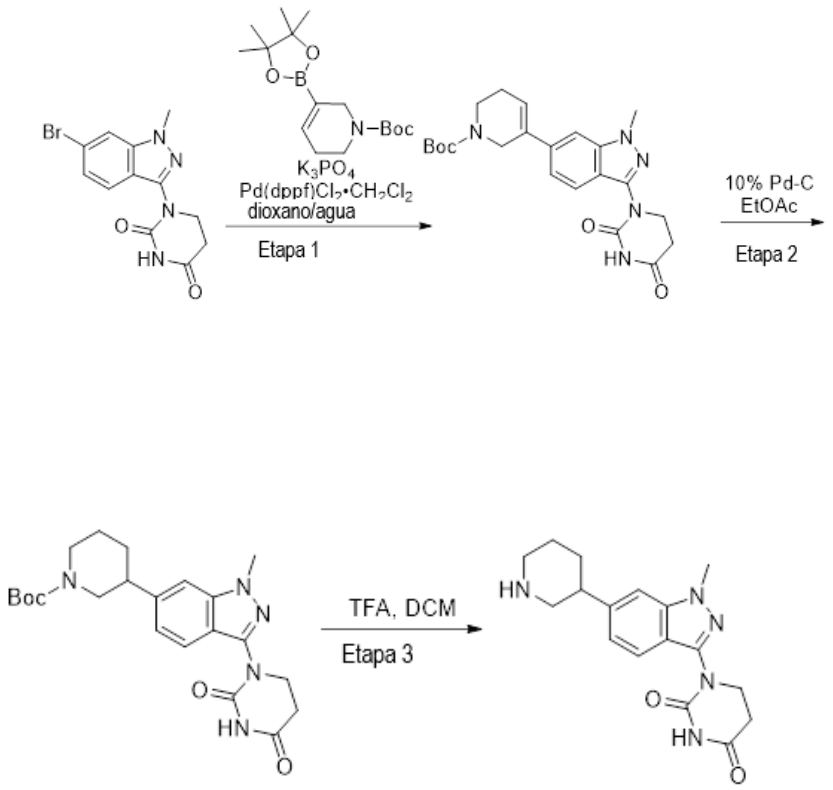
Los procedimientos de la etapa 5 a la etapa 6 son idénticos a la síntesis del intermedio 1-(6-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4 (1H,3H)-diona y el producto 1-(5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona fue confirmado por LC-MS. LC-MS (ES^+): *m/z* 346,22 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(7-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Los procedimientos son idénticos a la síntesis del intermedio 1-(5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Se usó 4-bromo-2,3-difluorobenzonitrilo como material de partida en la etapa 1. El producto 1-(7-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona se confirmó por LC-MS. LC-MS (ES^+): *m/z* 346,31 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(1-metil-6-(piperidin-3-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona (11 g, 34,04 mmol) y 5-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (11,58 g, 37,44 mmol) en dioxano (150 ml) se añadieron fosfato tribásico de potasio (21,68 g, 102,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno durante 20 minutos, y Se añadió $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,49 g, 2,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil) utilizando 40 % EtOAc en éter de petróleo como un eluyente para producir 5-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (10,4 g, 23,85 mmol, 70,05 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 426,26 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

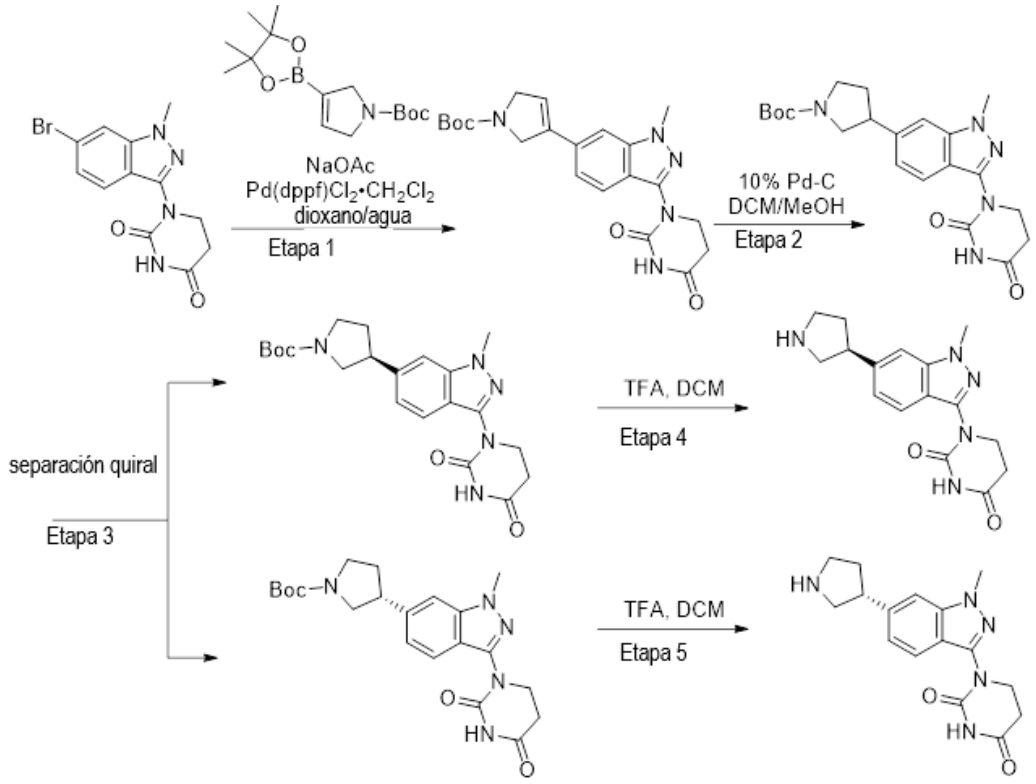
Una solución agitada de 5-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-

2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (11,2 g, 26,32 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y THF (200 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió paladio sobre carbono (8,96 g, 75,66 mmol) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H_2(presión de globo). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con THF (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El bruto se trituró con éter dietílico (2 x 300 ml) para producir 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,44 g, 24,33 mmol, 92,42 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^-): *m/z* 426,38 $[M-H]^-$.

Etapa 3:

A una solución de 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,02 g, 46,78 µmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (53,34 mg, 467,84 µmol, 36,04 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico y se secó bien hasta proporcionar 1-[1-metil-6-(3-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,0147 g, 32,94 µmol, 70,40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 328,43 $[M+H]^+$.

Síntesis de (*R*)-1-(1-metil-6-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona y (*S*)-1-(1-metil-6-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona de bencilo (10 g, 30,95 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (10,96 g, 37,14 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (30 ml) se añadió acetato de sodio (7,62 g, 92,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 10 minutos, y Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (2,26 g, 3,09 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando sílice de malla 230-400 y acetato de etilo al 0-80 % en éter de petróleo como eluyente para producir 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10,45 mmol, 33,77 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 412,61 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 17,01 mmol) en DCM (20 ml) y metanol (70 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 %, base húmeda al 60 % (7 g) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó en una bomba de acero en atmósfera de hidrógeno a una presión de 100 psi durante 16 horas. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con MeOH (30 ml) y DCM (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El bruto se trituró con éter dietílico (50 ml) y luego se filtró para obtener 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 5,32 mmol, 31,28 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 414,63 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

El racémico 3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,05 mmol) se purificó adicionalmente mediante el método de purificación SFC para producir el producto rac-(3*S*)-3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y rac-(3*R*)-3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butil en forma óptica pura.

Condiciones preparatorias de SFC:

Columna/dimensiones: CHIRALCEL-OJ-H (30x250) mm, 5µ

% CO_2: 70%

% Cosolvente: 30% (ACN)

Flujo Total: 100 g/min

Contrapresión: 100 bar

Temperatura: 30 °C

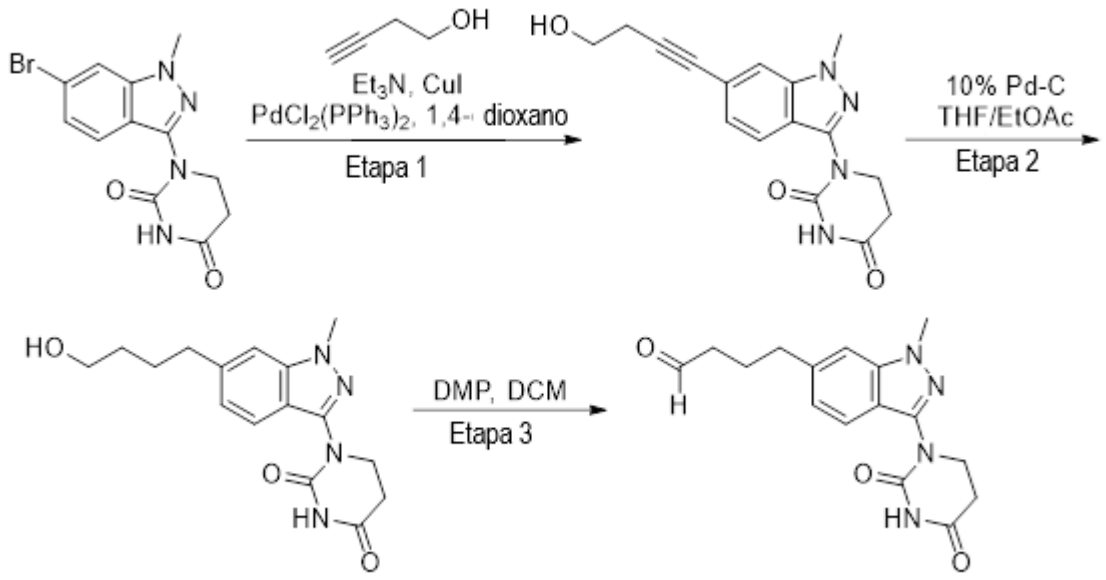
UV: 215 nm

Etapa 4:

A la solución agitada de rac-(3*S*)-3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 435,34 µmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,33 g, 11,68 mmol, 0,9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y la masa residual se trituró con éter dietílico (2 × 5 ml) para obtener 1-[1-metil-6-[rac-(3S)-pirrolidin-3-il]indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona puro (0,15 g, 347,47 µmol, 79,82 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 314,40 $[M+H]^+$.

El procedimiento de la **Etapa 5** es idéntico a la **Etapa 4**, rac-(3*R*)-3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo se utiliza como material de partida.

Síntesis de 5-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il) pentanal



Etapa 1:

A una mezcla de solución agitada de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (5 g, 15,47 mmol) y but-3-in-1-ol (3,25 g , 46,41 mmol, 3,51 ml) se añadió trietilamina (15,66 g, 154,73 mmol, 21,57 ml) y se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante 10 minutos. Se añadieron CuI (1,56 g, 8,20 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,41 g, 2,32 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 6 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío reducido para obtener un bruto que se purificó por fase inversa para producir 1-[6-(4-hidroxibut-1-inil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

(4,5 g, 6,96 mmol, 44,97 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 313,53 $[M+H]^+$.

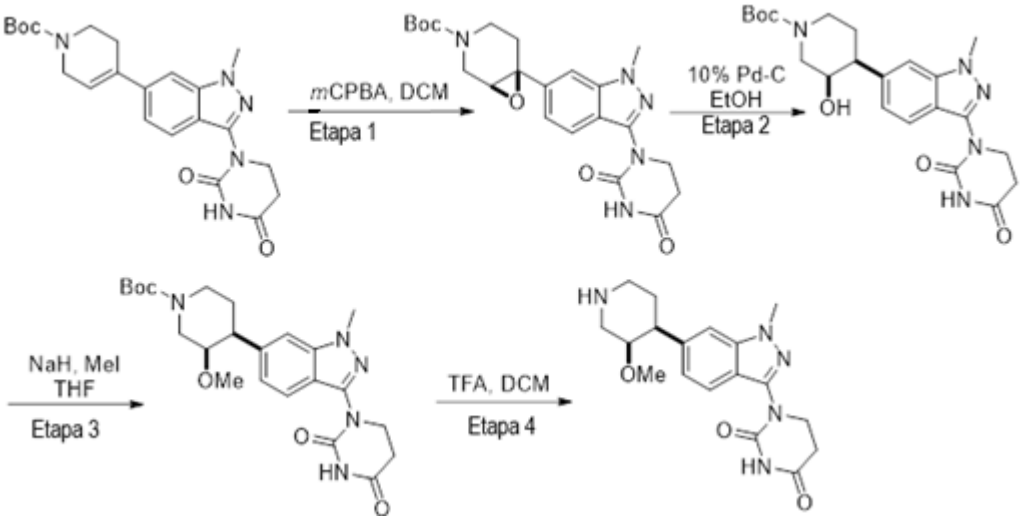
Etapa 2:

A una solución agitada de 1-[6-(4-hidroxibut-1-inil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (3,6 g, 11,53 mmol) en THF (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono húmedo (3,6 g, 33,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 30 h. La reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de célite y el filtrado resultante se concentró a vacío reducido hasta proporcionar 1-[6-(4-hidroxibutil)-1-metil-indazol-3-il] hexahidropirimidina-2,4-diona (3,5 g, 5,89 mmol, 51,07 % de rendimiento) como material viscoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 317,52 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 1-[6-(4-hidroxibutil)-1-metil-indazol-3-il] hexahidropirimidina-2,4-diona (150 mg, 474,15 µmol) en DCM (3 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (603,32 mg, 1,42 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Al completarse, la mezcla resultante se diluyó con solución de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío reducido hasta proporcionar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]butanal (130 mg, 266,92 µmol, 56,29 % de rendimiento) como material viscoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 314,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-[1-metil-6-[rac-(3R,4S)-3-metoxi-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 22,33 mmol) en DCM (150 ml) se añadió ácido*m*-cloroperoxibenzoico (11,56 g, 66,98 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 4 h mientras se controlaba la reacción mediante TLC y LC-MS. Al

completarse, la mezcla de reacción se diluyó con Na_2CO_3 saturado (100 ml x 3) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto de 6-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-7-oxa-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de terc-butilo (7 g, 10,04 mmol, 44,94 % de rendimiento) como una goma de color marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 442,36 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 6-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-7-oxa-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de terc-butilo (6 g, 13,59 mmol) en etanol (200 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (50 % en peso) (6 g, 13,59 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente a presión de H_2en el acumulador, la reacción se controló por TLC y LCMS.Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite, se lavó con 10% MeOH/DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener rac-(3S,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 5,47 mmol, 40,27 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 444,41 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

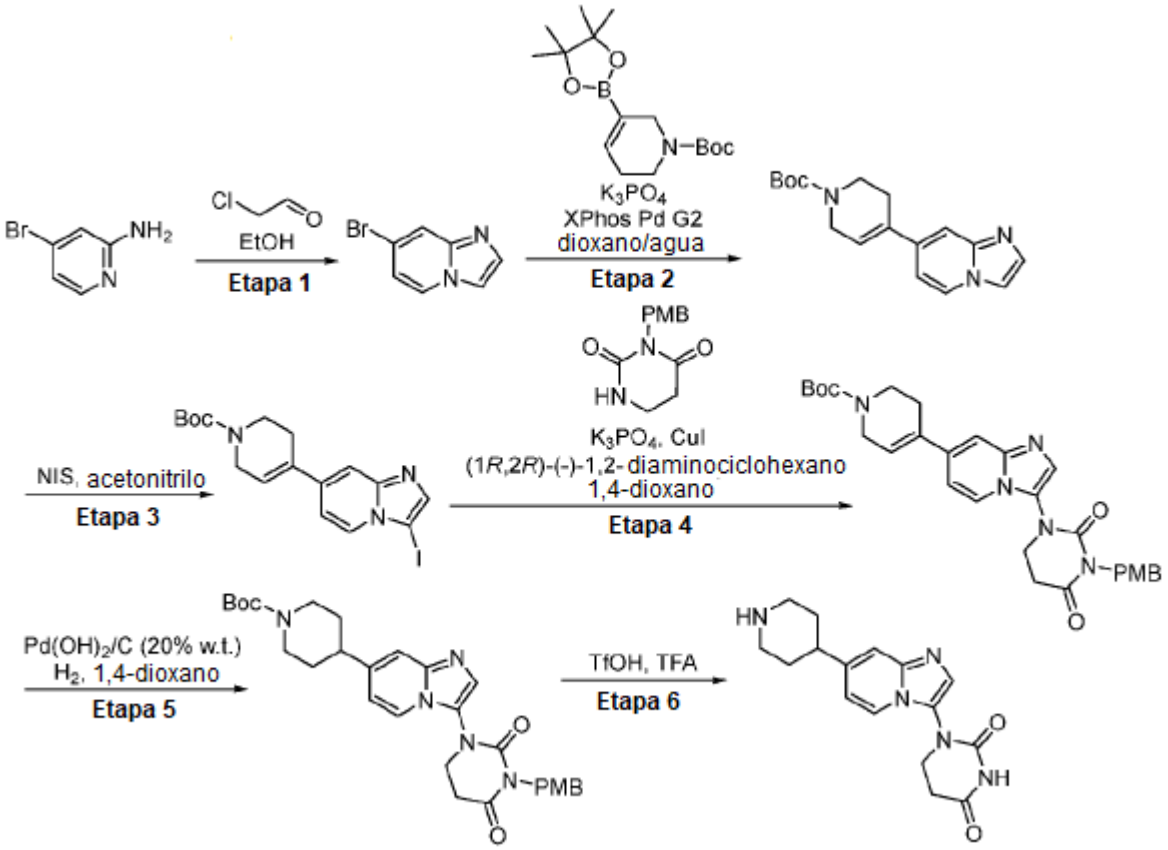
A una solución agitada de rac-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 676,45 µmol) en THF (5 ml), se añadió hidruro de sodio (en dispersión de aceite) dispersión al 60 % en aceite mineral (81,17 mg, 2,03 mmol), luego la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodometano (211,23 mg, 1,49 mmol, 92,65 µl) a la mezcla de reacción y la reacción continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. Cuando se consumió el material de partida confirmado por TLC, entonces la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó adicionalmente con solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir el compuesto bruto. La masa bruta se purificó mediante cromatografía en columna con malla de sílice 230-400 (5-10 % MeOH-DCM) para producir rac-(3R,4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-metoxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 76,94 µmol, 11,37 % de rendimiento) como un líquido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 480,55 $[M+Na]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de rac-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-metoxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 87,43 µmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,5 ml) a 0 °C y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (5 ml x 2) para producir1-[1-metil-6-[*rac*-(3*R*,4*S*)-3-metoxi-4-piperidil] indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (40 mg, 72,12 µmol, 82,49

% de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 358,17 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)dihidropirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Etapa 1:

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml que contenía 4-bromopiridin-2-amina (15 g, 86,70 mmol) en etanol (80 ml), se añadió 2-cloroacetaldehído (34,03 g, 433,50 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se disolvió en el acetato de etilo, seguido de la adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio al 10 %, agua (2 x 40 ml), salmuera y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con acetato de etilo al 70-80 % en éter de petróleo para obtener 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (15 g, 76,09 mmol, 87,76 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LC-MS (ES^+) *m/z*: 197,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml que contiene una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a] piridina (6 g, 30,44 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-

dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (9,41 g, 30,44 mmol) en 1,4-dioxano (84 ml) y agua (36 ml), se añadió K_3PO_4 (12,92 g, 60,87 mmol).La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 2 min, seguido de la adición de XPhos Pd G2 (2,39 g, 3,04 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 2 min. La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de célite; la filtración se concentró a presión reducida para obtener el residuo. Se añadieron acetato de etilo y agua (10 ml) para disolver el residuo, seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (malla de 230-400) eluyendo con 80-90 % acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 4-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 20,04 mmol, 65,85 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 300,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Se añadió 4-imidazo[1,2-a] piridin-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 20,04 mmol) y acetonitrilo (150 ml) en un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml, seguido de la adición de *N*-yodosuccinimida (4,51 g, 20,04 mmol) en porciones en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través del embudo Buchner, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener 4-(3-yodoimidazo[1,2-a] piridin-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 15,09 mmol, 75,30 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 426,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Se añadió 4-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 6,97 mmol), 3-[(4-metoxifenil)metil]hexahidropirimidina-2,4-diona (2,28 g, 9,75 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml) en un vial con tapón de rosca de 40 ml, seguido de la adición de K_3PO_4(2,96 g, 13,93 mmol).La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esto, se le añadió (*1R*,*2R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (159,08 mg, 1,39 mmol), yoduro de cobre (I) (265,32 mg, 1,39 mmol, 47,21 µL) y se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadieron acetato de etilo y agua (10 ml) para disolver el residuo, seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con metanol al 4-5 % en diclorometano para obtener 4-[3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 3,83 mmol, 55,04 % de rendimiento) como un sólido de color marrón.

LC-MS (ES^+): *m/z* 532,8 $[M+H]^+$.

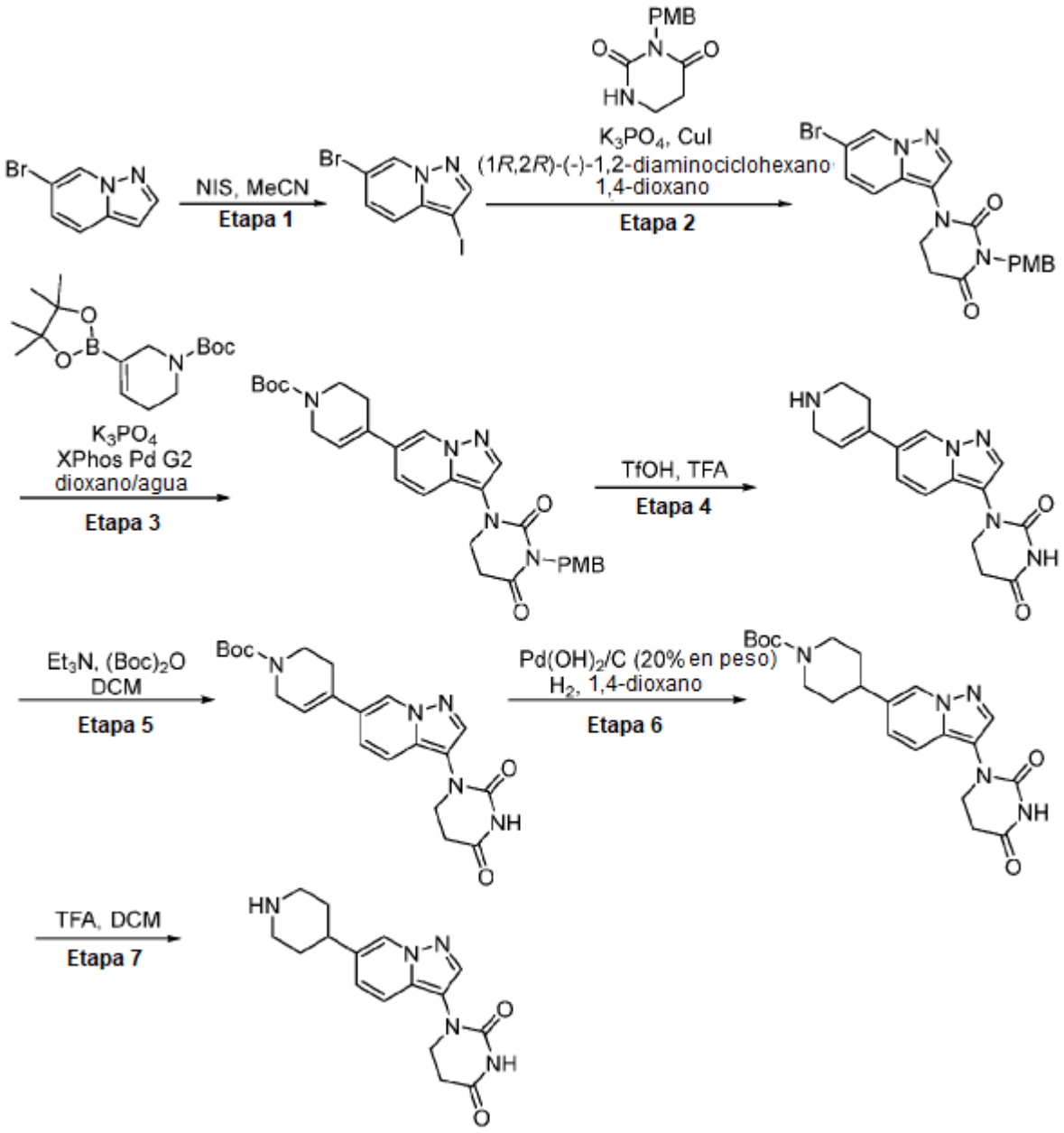
Etapa 5:

A un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml que contiene 4-[3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 4,60 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso) (1,62 g, 11,50 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de acumulador de hidrógeno a temperatura ambiente durante 32 h. La mezcla de reacción se filtró en lecho de célite, se lavó con una mezcla de disolventes 1,4-dioxano y acetato de etilo (500 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 4,36 mmol, 94,75 % de rendimiento) como un sólido de color negro. LC-MS (ES^+): *m/z* 534,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

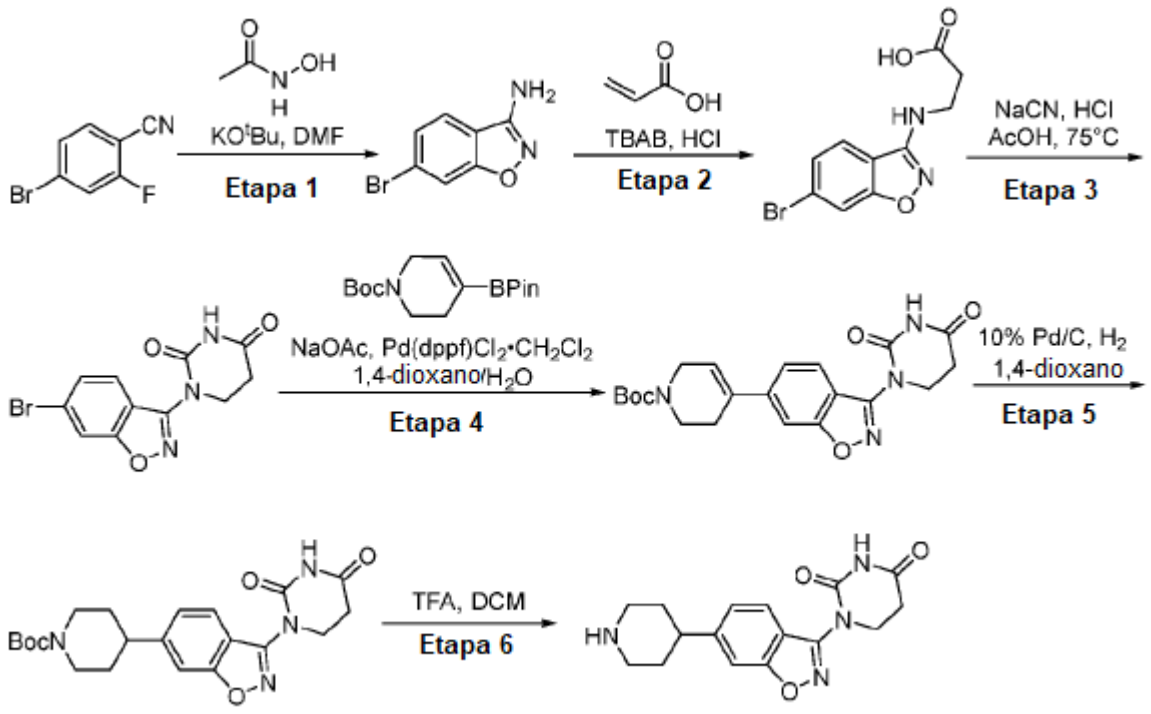
A un matraz de fondo redondo de una sola boca de 500 ml que contiene 4-[3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 4,36 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (6,83 g, 45,52 mmol, 4 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se destiló en conjunto con diclorometano (2 x 15 ml) y se secó para obtener 1-[7-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (3 g, 4,06 mmol, 93,15 % de rendimiento) como un aceite de color marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 314,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(6-(piperidin-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-3-il)dihidropirimidine-2,4(1H,3H)-diona



Los procedimientos son idénticos a la síntesis del intermedio 1-(7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, y el producto 1-(6-(piperidin-4-il)pirazol[1,5-a]piridin-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona fue confirmado por LC-MS. LC-MS (ES^+): *m/z* 314,40 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(6-(piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución de ácido etanohidroxámico (5 g, 66,61 mmol) en DMF (100 mL) se le agregó terc-butóxido de potasio (7,47 g, 66,61 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se agregó 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (9,33 g, 46,63 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua helado (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 300). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con el uso de sílice (100-200 mesh de tamaño) y EtOAc al 30-50 %/PE como eluyente para proporcionar el producto 6-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (5,2 g, 24,39 mmol, 36,61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 212,58 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A la solución agitada de 6-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (20 g, 93,88 mmol) en bromuro de tetrabutil amonio (3,03 g, 9,39 mmol), se agregó HCl ac. 2M (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 55 ºC (temperatura interna) y se agregó prop-2-enoato de metilo (9,70 g, 112,66 mmol, 10,15 mL) en gotas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC (externa) durante 12 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (200 mL), se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ ac. 2 M (pH- 6,5 a 7), se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido retirado mediante precipitación se retiró

mediante filtración y se lavó con un exceso de agua helada (100 ml), se secó al vacío durante 12 h para proporcionar ácido 3-[(6-bromo-1,2-benzoxazol-3-il)amino]propanoico (9,3 g, 23,92 mmol, 25,48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 284,44 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A la solución aguada de ácido 3-[(6-bromo-1,2-benzoxazol-3-il)amino]propanoico (9 g, 31,57 mmol) en ácido acético (180 mL), se le agregó cianato de sodio (20,52 g, 315,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C (externa) durante 12 horas. Luego se agregó una solución de HCl ac. 4 M (500 mL) a la mezcla de reacción a 75 ºC (externa) y la reacción continuó a la misma temperatura durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el sólido se retiró mediante precipitación en agitación. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se secó al vacío para proporcionar 1-(6-bromo-1,2-benzoxazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona (3,7 g, 11,82 mmol, 37,44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 310,14 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 1-(6-bromo-1,2-benzoxazol-3-il)hexahidropirimidina-2,4-diona (100 mg, 322,47 µmol) en agua (5 mL), se le agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (129,62 mg, 419,22 µmol), seguido de acetato de sodio (79,36 mg, 967,42 µmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas de argón durante 10 minutos. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (13,2 mg, 16,12 µmol) en la mezcla de reacción y luego la mezcla se calentó hasta reflujo a 90 ºC durante 16 horas. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con el uso de (gel de sílice 230-400) EtOAc/PE al 20-30 % para proporcionar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1,2-benzoxazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilatp de terc-butilo (80 mg, 156,96 µmol, 48,67 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 312,78 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

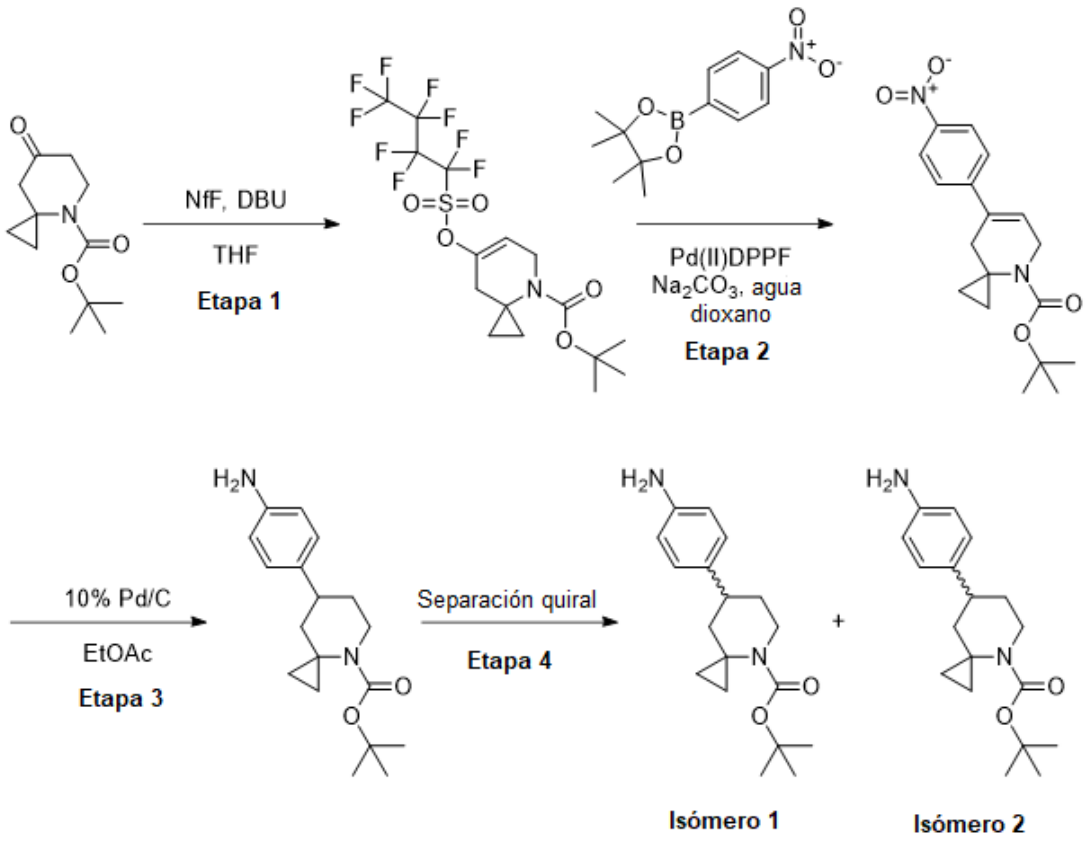
Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1,2-benzoxazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (970 mg, 2,35 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se le agregó paladio sobre carbono (10 % en peso) (485 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno con el uso de una vejiga de hidrógeno durante 16 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con MeOH/DCM al 10 % (250 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1,2-benzoxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg, 1,25 mmol, 53,22 % de rendimiento) LC-MS (ES^-): *m/z* 413,19 $[M-H]^-$.

Etapa 6:

Se disolvió 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1,2-benzoxazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 86,86 µmol) en DCM (2 mL) y se enfrió hasta 0 ºC, seguido de la adición de TFA (9,90 mg, 86,86 µmol, 6,69 µL) en gotas bajo una atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se trituró con dietil éter (3 x 5 mL) para proporcionar la sal de TFA de 1-[6-(4-piperidil)-1,2-benzoxazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (36 mg, 84,04 µmol) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 315,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del isómero 1 y el isómero 2 de terc-butil-7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato



Etapa 1:

A una solución de THF (15 mL) de 7-oxo-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,44 mmol), se le agregó 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (3,38 g, 22,19 mmol, 3,31 mL) a -5 ºC - 0 ºC. Luego de 10 minutos, se le agregó fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (6,70 g, 22,19 mmol, 3,83 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Luego de finalizar la reacción, se agregaron agua fría y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Luego, el

filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para proporcionar 7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-4-azaspiro[2,5]oct-6-eno-4-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,74 mmol, 84,36 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 451,9 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-4-azaspiro[2,5]oct-6-eno-4-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 492,74 µmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (147,27 mg, 591,29 µmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se le agregó carbonato de sodio (156,67 mg, 1,48 mmol, 61,93 µL) y se purgó minuciosamente con argón. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (36,05 mg, 49,27 µmol) en una atmósfera inerte y la mezcla resultante se calentó a 55 ºC durante 2 horas. Luego de finalizar (confirmada por TLC y LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla corta de célula y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 15 % en hexano) para proporcionar 7-(4-nitrofenil)-4-azaspiro[2,5]oct-6-eno-4-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 381,38 µmol, 77,40 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 331,04 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución desgasificada de 7-(4-nitrofenil)-4-azaspiro[2,5]oct-6-eno-4-carboxilato de terc-butilo (4 g, 12,11 mmol) en acetato de etilo (60 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 %, húmedo (1,29 g, 12,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 16 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de célite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante prep-HPLC de fase inversa para proporcionar 7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,94 mmol, 57,36 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 303,60 $[M+H]^+$

Etapa 4:

La separación quiral de 7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 14,55 mmol) mediante prep HPLC de fase normal proporcionó el isómero 1 de terc-butil-7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato (1,2 g, 3,95 mmol, 27,13 % de rendimiento) [eluyente 2; 8,7 min- RT] e isómero 2 de terc-butil-7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato (1,6 g, 4,35 mmol, 29,90 % de rendimiento) [eluyent-1; 7,37 min-RT] luego de liofilización.

Se utilizó el siguiente método para separar los enantiómeros mediante prep HPLC de fase normal:

Columna: Chiralcel OD-H (250 × 20 mm) 5u

Velocidad de flujo: 18 ml/min

Fase móvil- HEXANO / ETOH/IPAMINA: 90/10/20/0,1

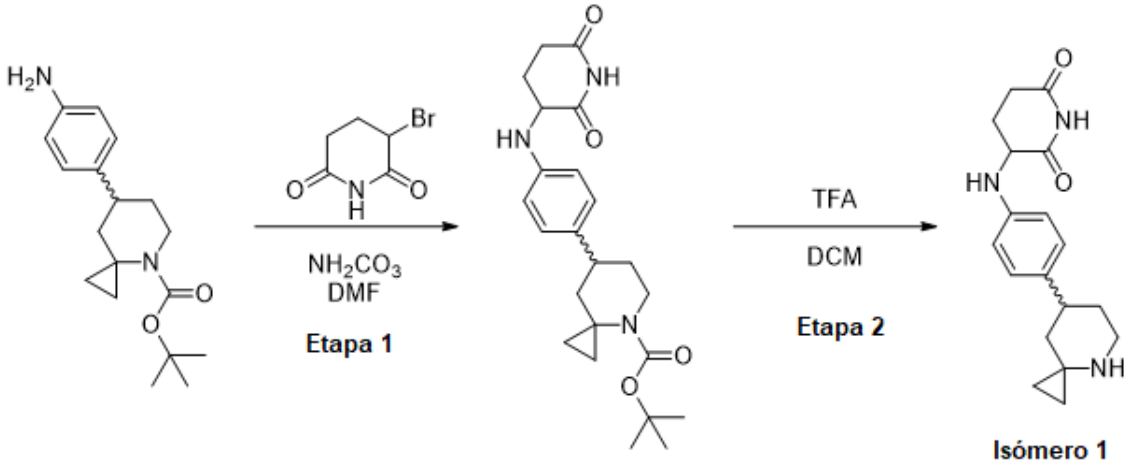
Solubilidad:MEOH

Longitud de onda: 238 nm

Tiempo de ejecución: 20 min

Tiempo de apilamiento: 8,3 min

Síntesis del isómero 1 de 3-[4-[4-azaspiro[2,5]octan-7-il]anilino]piperidina-2,6-diona



Etapa 1:

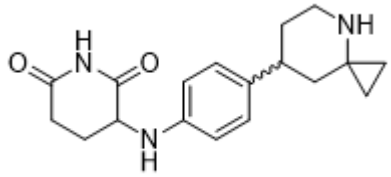
A una solución agitada del isómero 1 terc-butil-7-(4-aminofenil)-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato (1,8 g, 5,95 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (2,29 g, 11,90 mmol) en DMF (18 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (2,00 g, 23,81 mmol) a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC y se agitó durante 16 horas. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se diluyeron con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre el sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice (acetato de etilo-hexano al 35-40 %) para proporcionar el isómero 1 de terc-butil-7-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato (1,4 g, 3,39 mmol, 56,88 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 414,49 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de DCM (28 mL) de (7R)-7-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-azaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 3,39 mmol), se le agregó ácido trifluoroacético (10,73 g, 94,07 mmol, 7,25 mL) a 0 ºC. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego de finalizar la reacción, se evaporó el DCM bajo presión reducida, se codestiló con DCM y n-pentano, la liofilización proporcionó el isómero 1 de 3-[4-[4-azaspiro[2,5]octan-7-il]anilino]piperidina-2,6-diona como una sal de TFA (1,24 g, 2,75 mmol, 81,26 % de rendimiento), que es un sólido de color verdoso intenso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,04 (bs, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,20

(bs, 1H), 3,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,97-1,68 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 0,97 (q, *J* = 9,8 Hz, 2H), 0,79 (s, 2H).

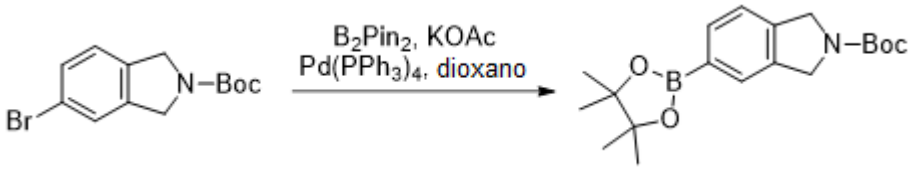
Síntesis del isómero 2 de 3-[4-[4-azaspiro[2,5]octan-7-il]anilino]piperidina-2,6-diona



Isómero 2

El isómero 2 se sintetizó en una forma análoga, con la excepción de que se inició con el otro enantiómero para proporcionar el isómero 2 de 3-[4-[4-azaspiro[2,5]octan-7-il]anilino]piperidina-2,6-diona como un sal de TFA (1,35 g, 3,09 mmol, 85,18 % de rendimiento), que es un sólido verdoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,07 (bs, 1H), 8,37 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,90 (bs, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,40 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,01-0,88 (m, 2H), 0,78 (s, 2H).

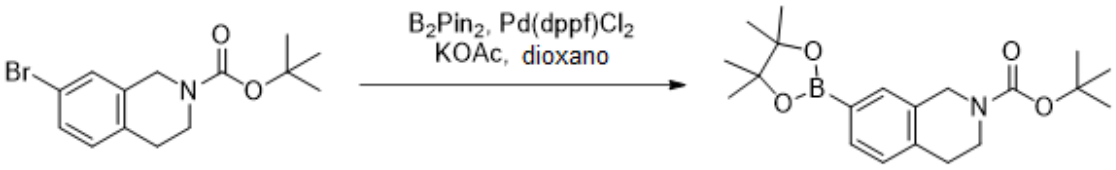
Síntesis de 4-[(4-aminofenil)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una solución de 5-bromoisoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 13,41 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,09 g, 16,10 mmol) en dioxano (40 mL) en una atmósfera de argón. Luego se agregaron acetato de potasio (5,27 g, 53,66 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (141,59 mg, 134,15 µmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas y la evolución de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo y se filtró a través de célite, y luego el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-10 %) para proporcionar 4-[(4-aminofenil)metil]piperazina-1-carboxilato (5,9 g, 19,23 mmol, 79,23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 290,08 [M-56+H]$^+$.

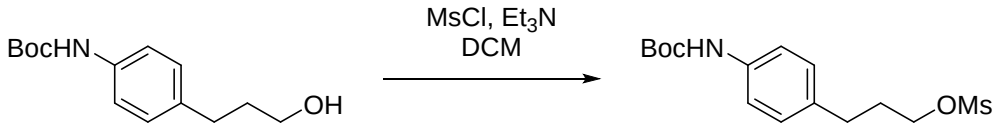
Síntesis de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

carboxilato de terc-butilo



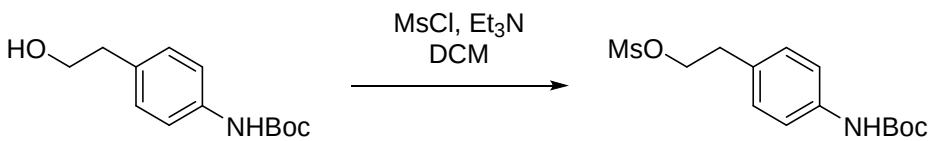
A una solución agitada de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,02 mmol) en dioxano (30 mL) se le agregó bis(pinacolato)diboro (4,47 g, 17,62 mmol) y acetato de potasio (4,72 g, 48,05 mmol, 3,00 mL). La mezcla de reacción se purgó con gas de argón durante 20 minutos antes de agregar $Pd(dppf)Cl_2$ (1,17 g, 1,60 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 4 horas, y el progreso de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS.. Luego de finalizar, la reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se concentró hasta secar para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante Biotage (acetato de etilo al 0-20 % en éter de pet) para proporcionar 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (4,9 g, 13,50 mmol, 84,31 % de rendimiento) como un semisólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 304,25 $[M-56+H]^+$.

Síntesis de metanosulfonato de 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]propilo



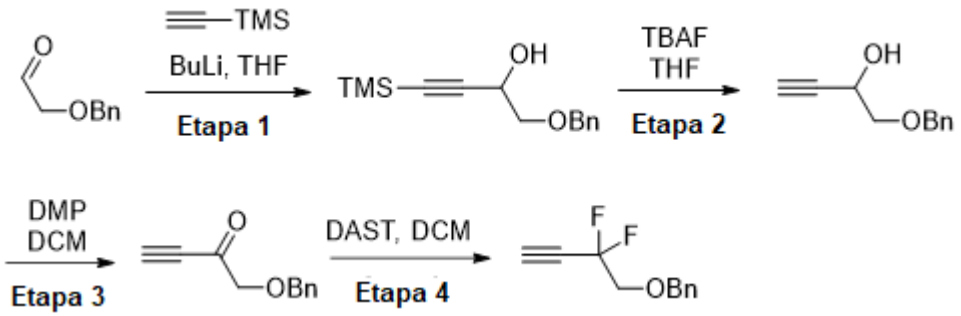
A una solución de N-[4-(3-hidroxipropil)fenil]carbamato de terc-butilo (2 g, 7,96 mmol) en DCM se le agregó trietilamina (2,42 g, 23,87 mmol, 3,33 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó cloruro de metanosulfonilo, 98 % (1,09 g, 9,55 mmol, 739,13 µL) en gotas, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada (50 mL) y una solución de salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto metanosulfonato 3-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]propilo (2,3 g, 5,93 mmol, 74,58 % de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 330,47 $[M+H]^+$.

Síntesis de metanosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)fenetilo



A una solución agitada de (4-(2-hidroxietil)fenil)carbamato de terc-butilo (5 g, 21,07 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó trietilamina (21,32 g, 210,71 mmol, 29,37 mL). Posteriormente, se agregó cloruro de metanosulfonilo (3,62 g, 31,61 mmol, 2,45 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de completar la reacción, se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó del filtrado y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar metanosulfonato de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)fenetilo (5 g, 13,16 mmol, 62,45 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ES^+): *m/z* 338,44 $[M+Na]^+$.

Síntesis de 2,2-difluorobut-3-inoximetilbenceno



Etapa 1:

A una solución de etinil(trimetil)silano (13,08 g, 133,18 mmol, 18,82 mL) en THF (450 mL) se agregó lentamente butilitio (13,65 g, 213,09 mmol, 66 mL) a -78 ºC en una atmósfera de gas de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se agregó lentamente una solución de 2-benciloxiacetaldehído (10 g, 66,59 mmol) en THF (450 mL) durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 30 minutos adicionales y se entibió hasta temperatura ambiente durante 2 h. Luego de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl saturada, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-bencloxi-4-trimetilsilil-but-3-in-2-ol en bruto (15 g, 51,33 mmol, 77,08 % de rendimiento) como un líquido de color marrón claro que se utilizó directamente para la reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,36-7,35 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 0,17 (s, 9H).

Etapa 2:

A una solución de 1-benciloxi-4-trimetilsilil-but-3-in-2-ol (15 g, 60,39 mmol) en THF (300 mL) se le agregó TBAF (67,72 g, 259,02 mmol, 75 mL) (1M en THF) a 0 ºC y se agitó durante 2 horas a ta bajo N2. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (200 mL) y

se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-benciloxibut-3-in-2-ol (4,3 g, 21,96 mmol, 36,37 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,28 (m, 5H), 4,69-4,54 (m, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,59 (bs, 1H), 2,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

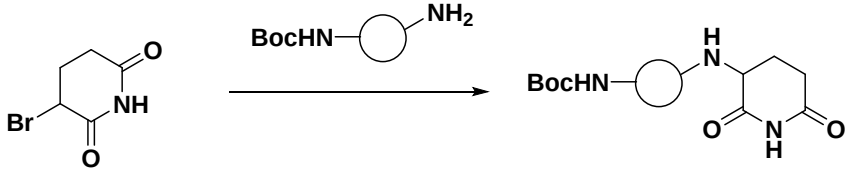
Etapa 3:

A una solución agitada de 1-benciloxibut-3-in-2-ol (16,5 g, 93,64 mmol) en DCM (500 mL) se le agregó 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona (39,72 g, 93,64 mmol) a RT bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hora. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se filtró a través de un lecho de célite y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 230-400 mesh) con el uso de acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-benciloxibut-3-in-2-ona (7 g, 38,98 mmol, 41,63 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,32 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,32 (s, 1H).

Etapa 4:

A una solución de 1-benciloxibut-3-in-2-ona (7 g, 40,18 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (12,95 g, 80,37 mmol, 10,62 mL) a RT bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 16 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 230-400 mesh) con el uso de acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2,2,-difluorobut-3-inoximetilbenceno (6 g, 28,14 mmol, 70,02 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,36 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 3,79 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 1H).

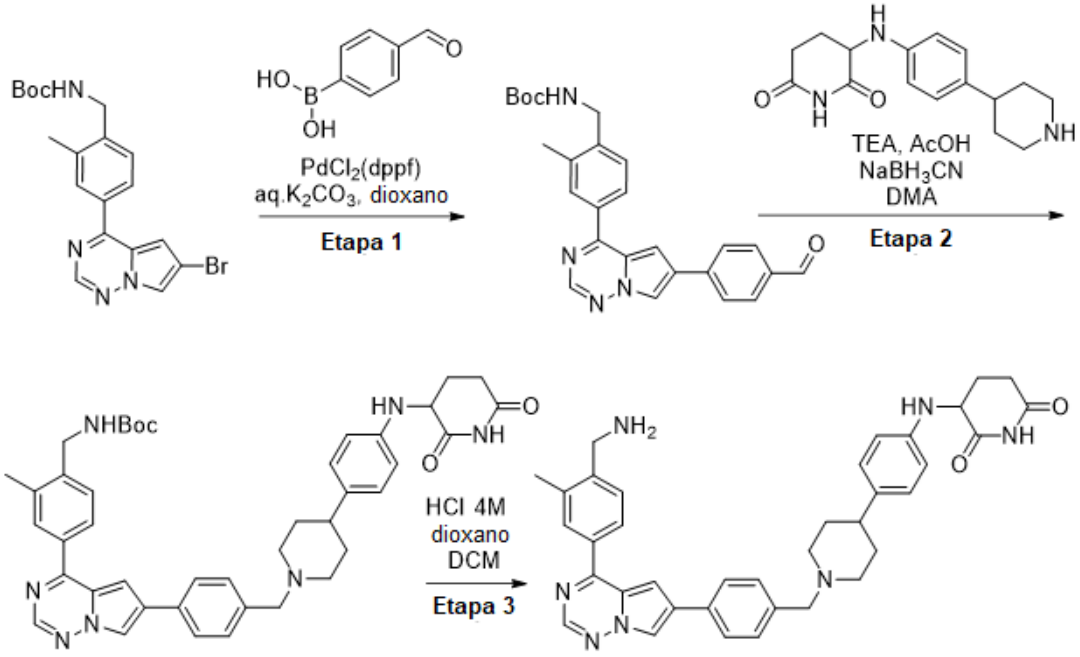
Síntesis de intermedios



Una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (1 equiv), el elemento básico amina respectivo (1 equiv.) y DIPEA (3 equiv.) en 1,4-dioxano se agitó a 100 ºC durante 24 horas bajo una atmósfera inerte. Se agregó una segunda parte de 3-bromopiperidina-2,6-diona (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a HPLC prep. ((columna Waters SunFire C18 19*100 5 mkm; mezcla de gradiente H2O-MeCN como una fase móvil)) para proporcionar los intermedios deseados.

IV. Síntesis de precursores amina de compuestos representativos

Síntesis de 3-((4-(1-(4-(4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona



Etapa 1:

Se desgasificó una mezcla de 4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (810 mg, 1,94 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (378,35 mg, 2,52 mmol), carbonato de potasio (804,80 mg, 5,82 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (142,03 mg, 194,11 µmol) in 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL) y se purgó con gas nitrógeno tres veces. Luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Luego de finalizar, se filtró y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 2/1). Se obtuvo el producto 4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (820 mg, 1,67 mmol, 85,92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,03 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21

(d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,07 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,32 (m, 2H), 4,24 (br d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

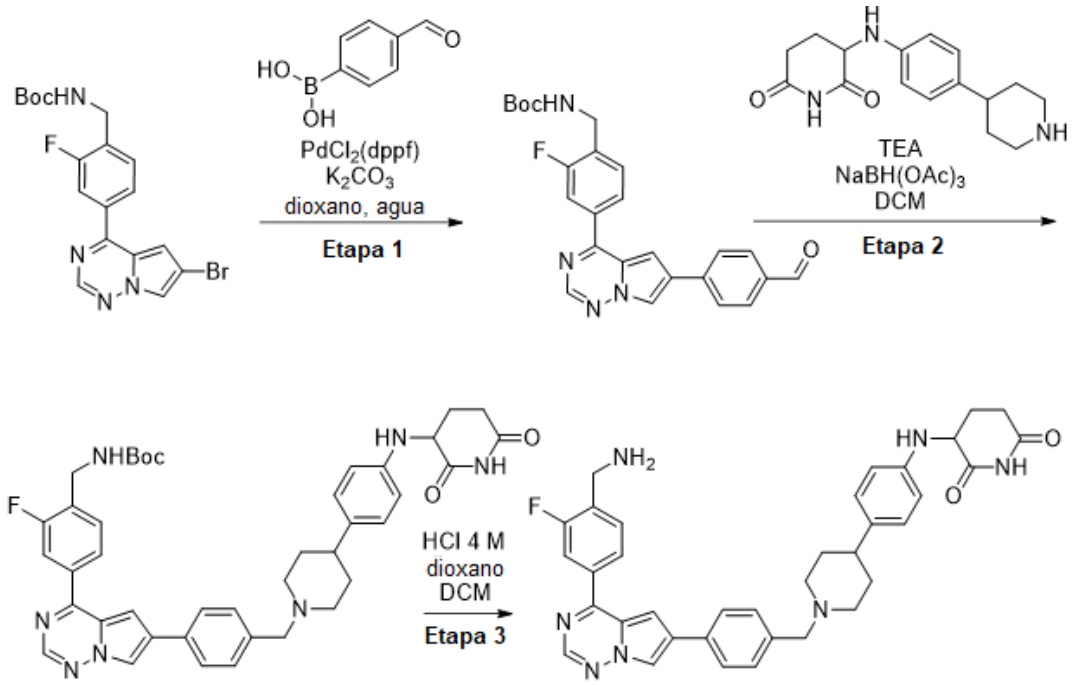
Etapa 2:

A una mezcla de sal de HCl de 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (3,51 g, 10,84 mmol) y DMA (120 mL) se le agregó trietilamina (4,99 g, 49,26 mmol, 6,87 mL), y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. Luego, se agregaron ácido acético (1,78 g, 29,56 mmol, 1,69 mL) y 4-(6-(4-formilfenil)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (4,36 g, 9,85 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante otra hora. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (1,24 g, 19,71 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 12 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para proporcionar 4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencilcarbamato (5,6 g, 7,37 mmol, 74,76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 714,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Una mezcla de 4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencilcarbamato de terc-butilo (1,01 g, 1,41 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 mL) se agitó a 25 ºC durante 1 hora. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto sal de HCl 3-((4-(1-(4-(4-(4-(aminometil)-3-metifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (1,22 g, 1,31 mmol, 92,83 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 614,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo (6 g, 14,24 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) en un matraz de fondo redondo se le agregó ácido (4-formilfenil)borónico (3,20 g, 21,36 mmol) a temperatura ambiente seguido de una solución acuosa (10 mL) de carbonato de potasio, anhidro, 99 % (5,91 g, 42,73 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón repetidamente, y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (1,04 g, 1,42 mmol) a la mezcla de reacción en una parte. La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con argón y luego se calentó a 80 ºC durante 16 horas. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de pet al 0-100 %) para proporcionar N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (6,2 g, 11,80 mmol, 82,87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 447,23 $[M+H]^+$.

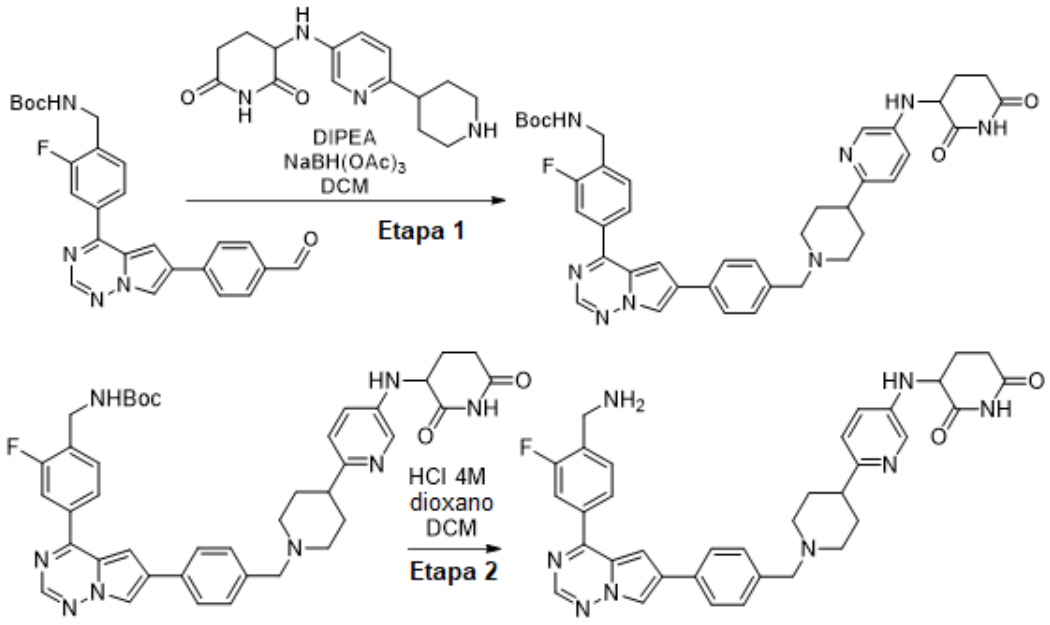
Etapa 2:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (702,12 mg, 1,75 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó trietilamina (1,65 g, 16,29 mmol, 2,27 mL). Luego, se agregó N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,79 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió hasta 0 ºC antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 g, 6,52 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se controló por LC-MS. Luego de 16 horas, la reacción se filtró a través de a célite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 1,30 mmol, 79,54 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 719,01 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 1,39 mmol) en dioxano (3 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) bajo nitrógeno y se agitó a 0-28 ºC durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la masa de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con dietil éter (10mL × 2) para proporcionar sal de HCl de 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (0,8 g, 1,04 mmol, 74,61 % de rendimiento) como un compuesto sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 619,43 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (545,62 mg, 1,68 mmol) en MeCN (3 mL) se le agregó DIPEA (2,17 g, 16,80 mmol, 2,93 mL) y se agitó durante 10 minutos (pH básico). Se agregó N-[[2-fluoro-4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,75 g, 1,68 mmol) a la reacción y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, la reacción se enfrió hasta 0 ºC, se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (1,07 g, 5,04 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró hasta secar y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 0-10

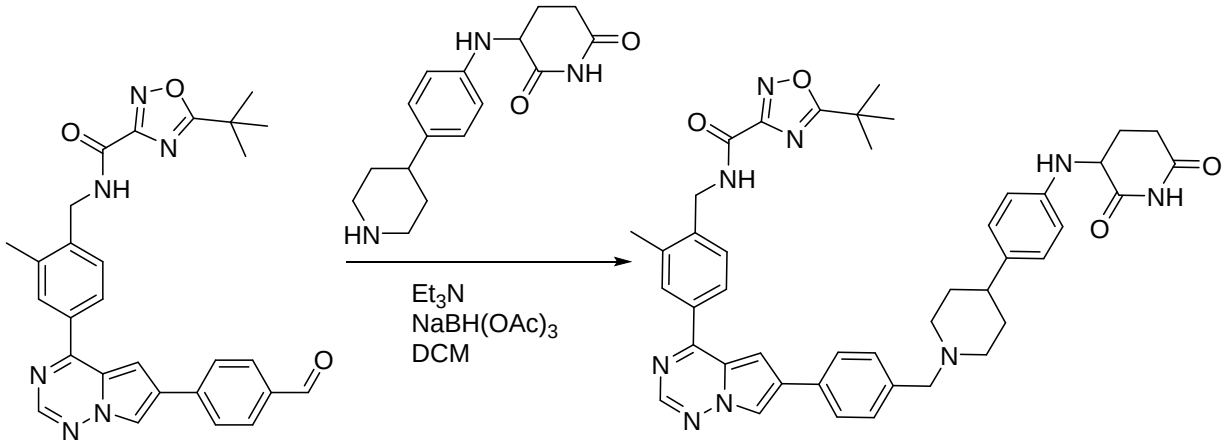
% en DCM) para proporcionar el producto (4-(6-(4-((4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo (1 g, 1,36 mmol, 81,16 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 719,47 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) bajo nitrógeno y se agitó a 0-28 ºC durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se lavó con dietil éter (10 mL × 2) para proporcionar sal de HCl de 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (0,8 g, 1,04 mmol, 74,61 % de rendimiento) como un compuesto sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 619,43 $[M+H]^+$.

V. Síntesis de compuestos representativos

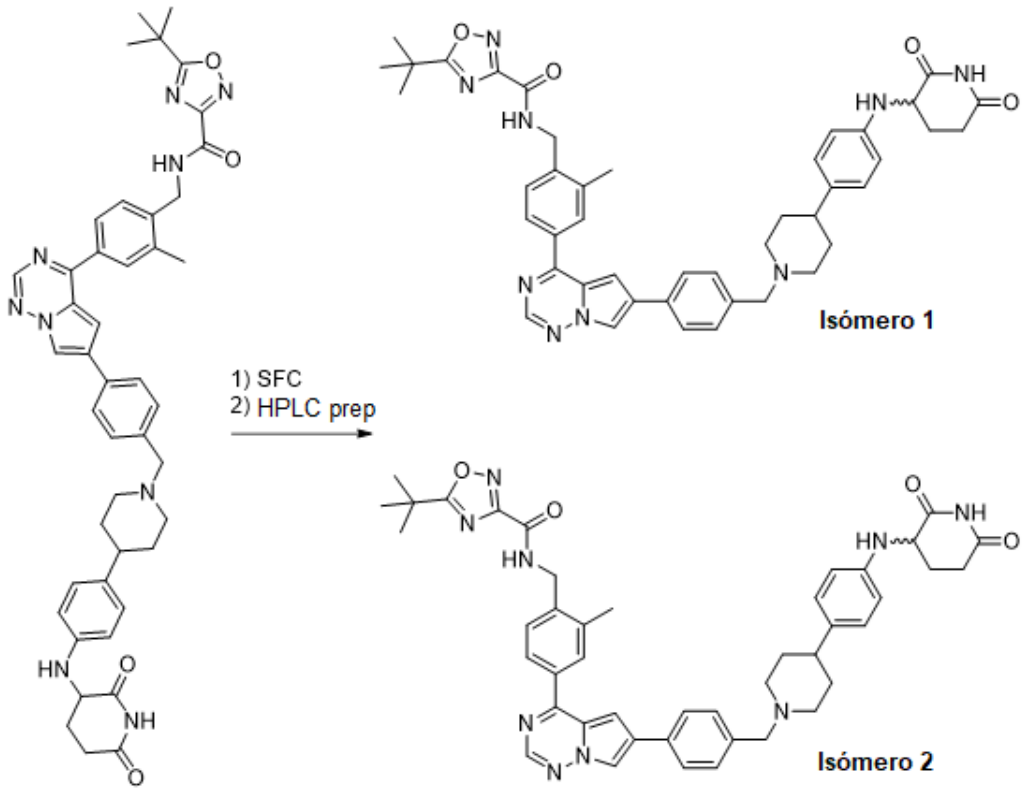
Ejemplo 1. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida



A una solución agitada de sal de TFA 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (811,62 mg, 2,02 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó trietilamina (818,45 mg, 8,09 mmol, 1,13 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de agregar 5-terc-butil-N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (0,4 g, 808,83 µmol) Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, seguidos de la adición de triacetoxiborhidruro (685,69 mg, 3,24 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 16 horas, mientras que el progreso de la reacción se monitoreó por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se filtró a

través de un lecho de célite y se inactivó con bicarbonato. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua (50 mL x 3) y se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-(2-formilciclopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (ácido fórmico al 0,1 % en agua con ACN) para obtener 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (0,3 g, 384,53 µmol, 47,54 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,50 (bs, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS(ES-): m/z 764,25 $[M-H]^-$.

Ejemplo 2 y **Ejemplo 3**



Se separaron 0,1 g del Ejemplo 1 racémico mediante SFC para obtener un enantiómero único.

Durante la separación de SFC, las fracciones del Pico 1 (Ejemplo 1) y Pico 2 (Ejemplo 1) se recolectaron en amortiguador de TFA; ya que durante el método de separación de SFC se utilizó el aditivo básico. Por lo tanto, las fracciones obtenidas del Pico 1 (Ejemplo 1) y el Pico 2 (Ejemplo 1) se sometieron nuevamente a purificación por HPLC prep para retirar la sal.

[No se determinó la configuración absoluta de ninguno de los isómeros, la estereoquímica absoluta se asignó de forma arbitraria, y el primer pico de elución durante la separación de SFC se asignó como el Pico 1 (Ejemplo 1), y el segundo pico eluido se asignó como el Pico 2 (Ejemplo 1)].

Condiciones preparativas para SFC

Columna/dimensiones: CHIRALPAK AS-H (30 × 250)mm, 5µ

% de CO_2: 50%

% de cosolvente: 50 % [amonio metanólico al 0,2 % 7M en ACN:MeOH(1:1)]

Flujo total: 100 g/min

Contrapresión: 100 bar

Temperatura: 30 ºC

UV: 215 nm

Solubilidad: ACN

N.º de inyecciones: 10

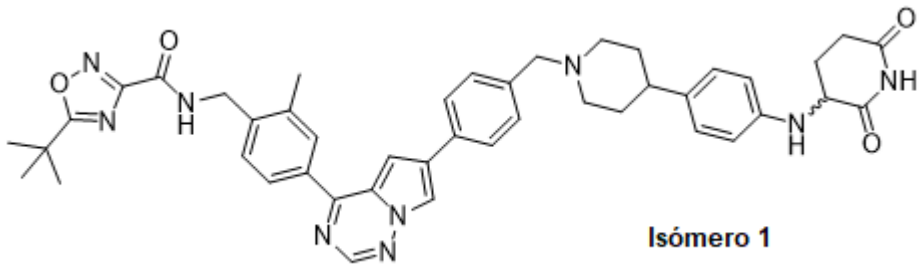
Tiempo total de purificación: 2:00 horas

Detalles del instrumento: Marca/modelo: SFC-150-II

Chiral HPLC RT para el Pico 1 (Ejemplo 1): 6,491

Chiral HPLC RT para el Pico 2 (Ejemplo 2): 9,476

Ejemplo 2

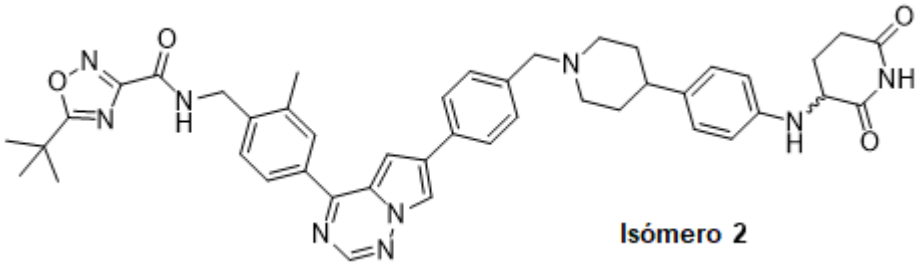


Isómero 1

Isómero 1 de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,13-8,01 (m, 2H), 7,91-7,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,11-2,07 (m,

3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

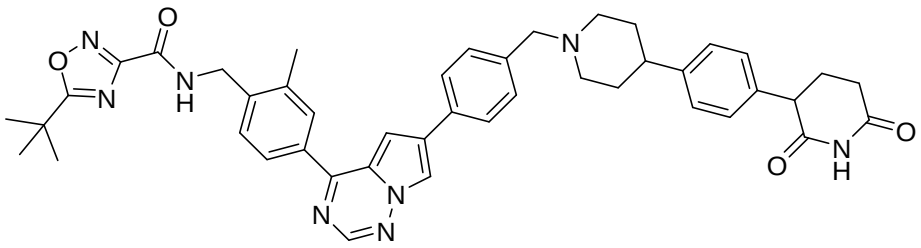


Isómero 2

Isómero 2 de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,53-9,51 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06-8,01(m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,59-2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,09 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

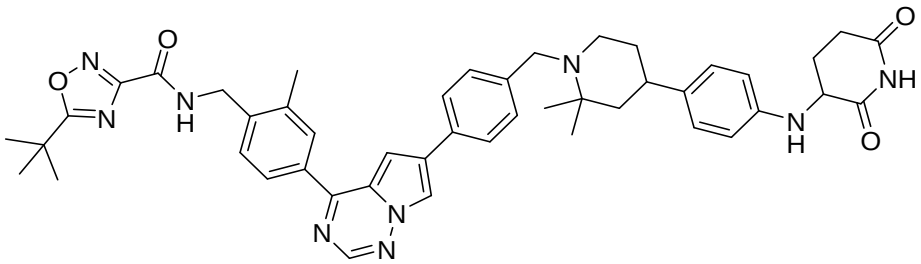
El ejemplo 4 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,81 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 5H), 2,33-1,90 (m, 4H), 1,65-1,62 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 749,19 $[M-H]^-$.

Ejemplo 5

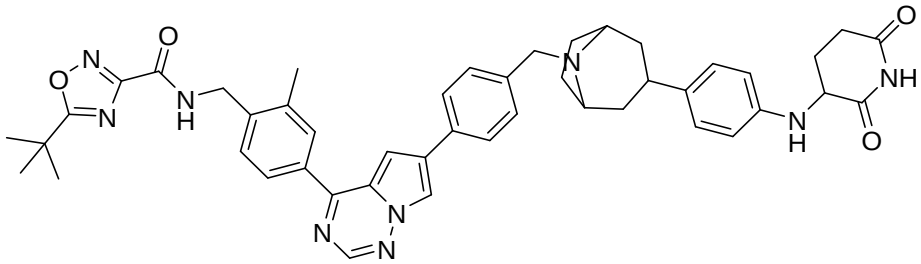
El Ejemplo 5 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4[-(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-dimetil -1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21-6,93 (m, 3H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,93-2,90 (m,1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,63-1,61 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,21 (m,1H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 794,19 [M-H]$^-$.

Ejemplo 6

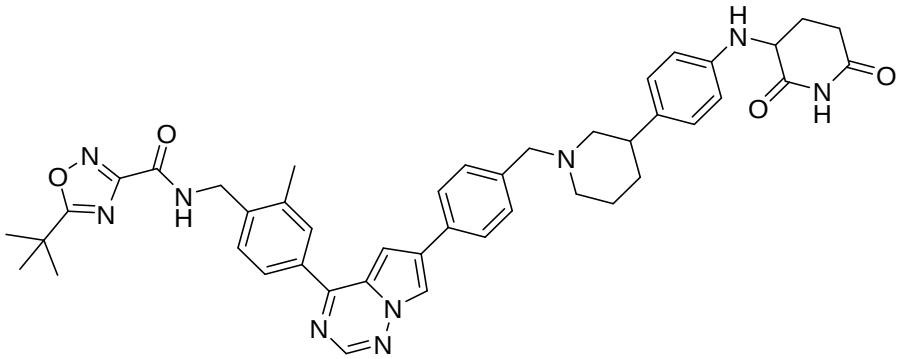
El ejemplo 6 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,35-9,28 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 4H), 7,70-7,64 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,23-4,15 (m, 3H), 3,93-3,83 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 4H), 2,13-2,07 (m, 3H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,55-153 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 792,13 [M+H]$^+$.

Ejemplo 7

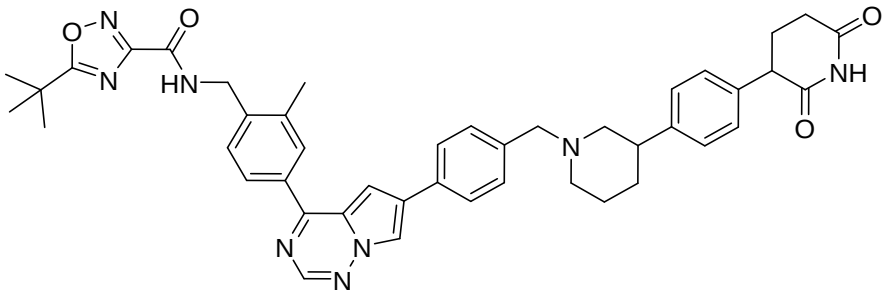
El Ejemplo 7 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 766,04 [M+H]$^+$.

Ejemplo 8

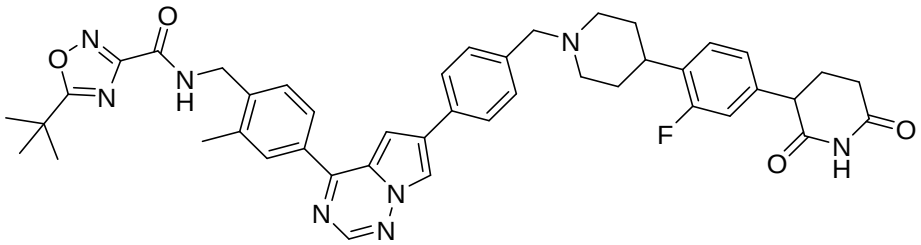
El Ejemplo 8 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,36-3,34 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 751,51 [M+H]$^+$.

Ejemplo 9

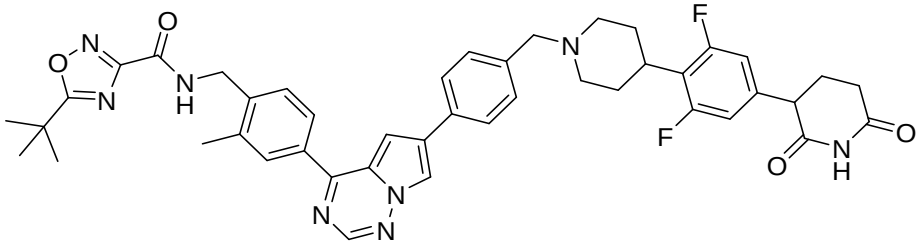
El Ejemplo 9 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,54 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,70 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 4,57 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J*=4,8. 11,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,95 (br d, *J*=11,4 Hz, 2H), 2,76 (br d, *J*=6,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 3H), 1,72 (br s, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 769,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

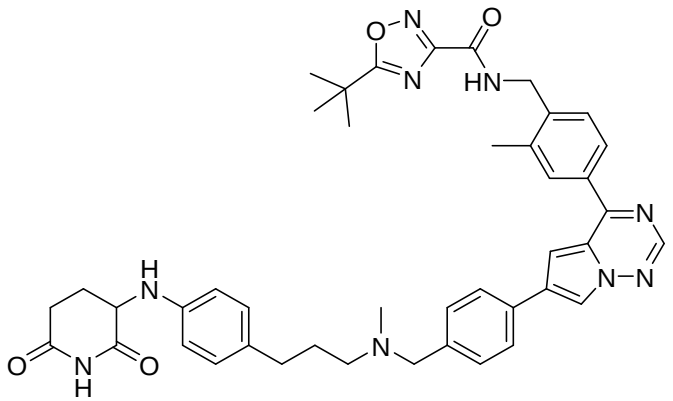
El Ejemplo 10 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,6-difluoro-fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 4,8. 12,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,38 - 2,18 (m, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 6H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 787,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 11

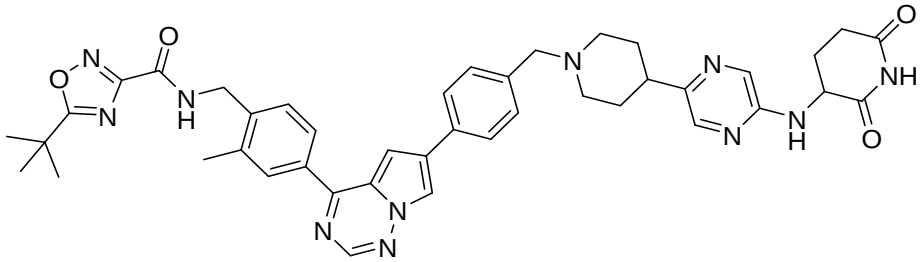
El Ejemplo 11 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propyl-metil-amino]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (brs, 2H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 5H), 2,34 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 754,20 [M+H]$^+$.

Ejemplo 12

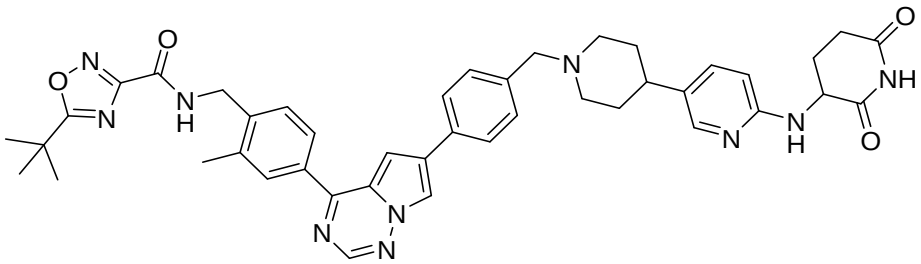
El Ejemplo 12 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazin-2-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,04 - 10,63 (m, 1H), 9,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 1H), 8,05 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,79 - 4,64 (m, 1H), 4,57 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (br s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,84 - 2,59 (m, 3H), 2,48 (br s, 3H), 2,13 - 1,96 (m, 4H), 1,79 - 1,62 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,2 [M+H]$^+$.

Ejemplo 13

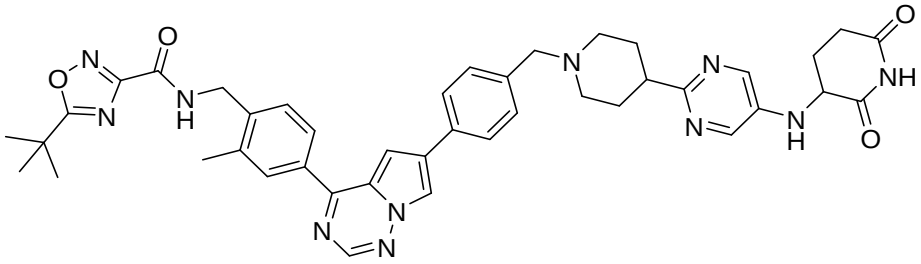
El Ejemplo 13 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 9,54 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 6,65 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 4,57 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 4H), 1,72 - 1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 14

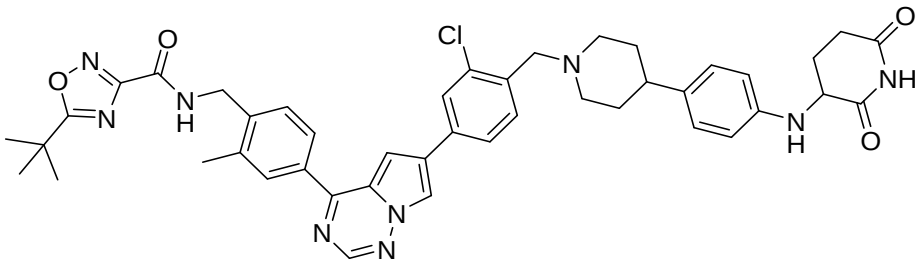
El Ejemplo 14 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-2-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 9,54 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,23 - 6,11 (m, 1H), 4,57 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 4,42 (br s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,90 (d, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 2H), 2,62 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,93 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 1,83 (br s, 2H), 1,76 (t, *J*=10,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 15

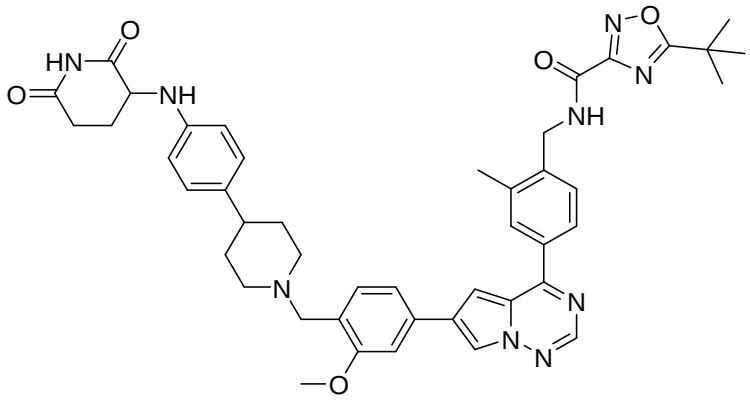
El Ejemplo 15 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-cloro-4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (br s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,64 - 6,58 (m, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 3H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 800,5 [M+H]$^+$.

Ejemplo 16

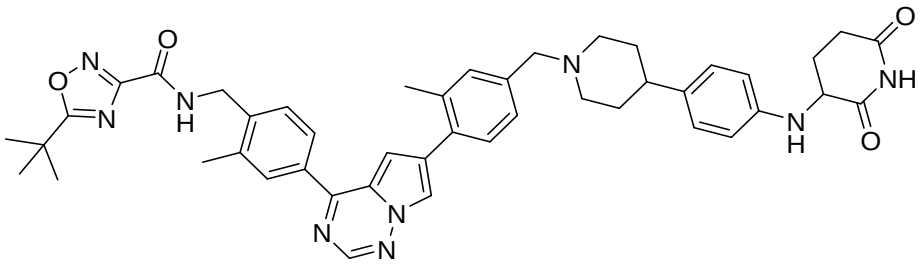
El Ejemplo 16 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]-3-metoxi-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,62 - 9,51 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 3H), 6,73 - 6,57 (m, 3H), 5,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,52 (br s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,75 - 2,75 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 3H), 2,34 (br s, 2H), 2,09 - 2,08 (m, 1H), 2,08 (br s, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 5H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,6 [M+H]$^+$.

Ejemplo 17

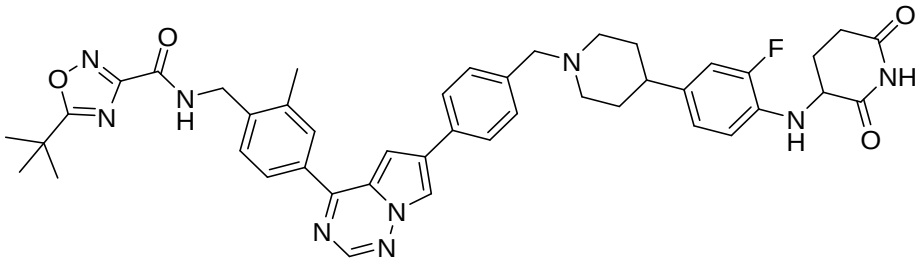
El Ejemplo 17 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]-2-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,0, 15,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (ddd, *J* = 4,8. 7,2, 11,6 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,74 - 1,54 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

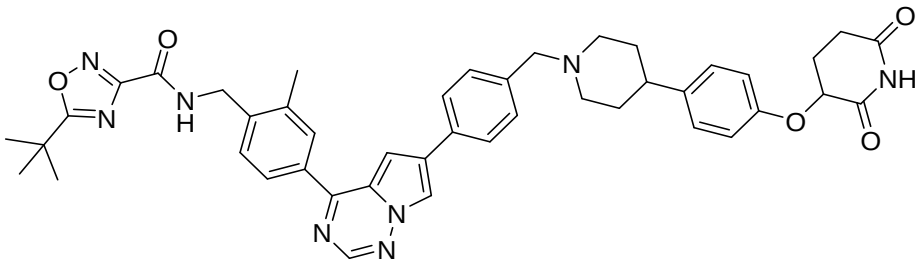
El Ejemplo 18 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,81 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09- 8,01 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-6,77 (m, 3H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 3,48 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,10 -3,00 (m, 2H), 2,76- 2,67 (m, 2H), 2,60- 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 782,26 $[M-H]^-$.

Ejemplo 19

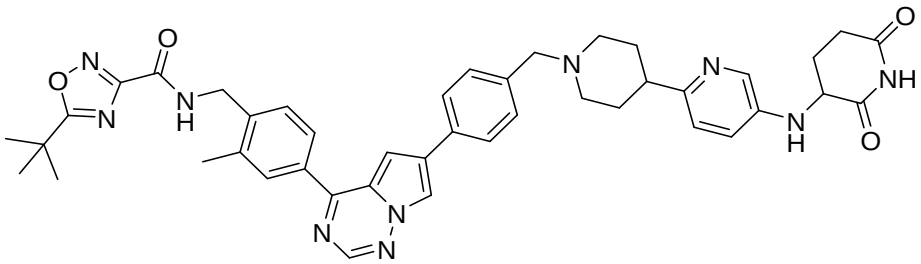
El Ejemplo 19 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,80-2,78 (m,1H), 2,56 (m, 5H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 765,38 [M-H]$^-$.

Ejemplo 20

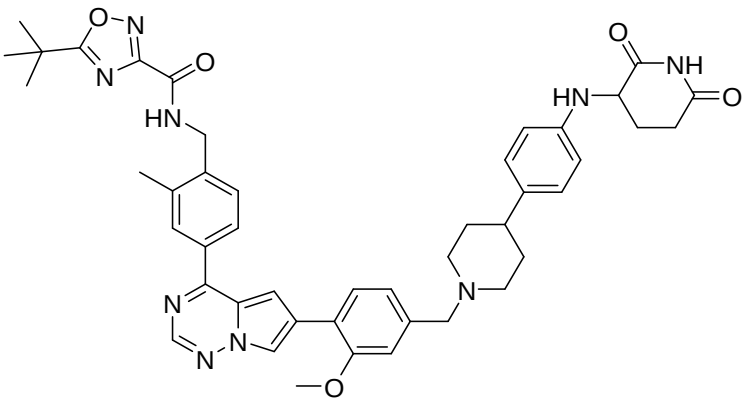
El Ejemplo 20 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (br s, 1H), 9,56 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 5,93 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, J=11,6 Hz, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,59 (d, J=4,0 Hz, 4H), 2,13 - 1,99 (m, 3H), 1,89 (dt, J=7,8. 12,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767,5 [M+H]$^+$.

Ejemplo 21

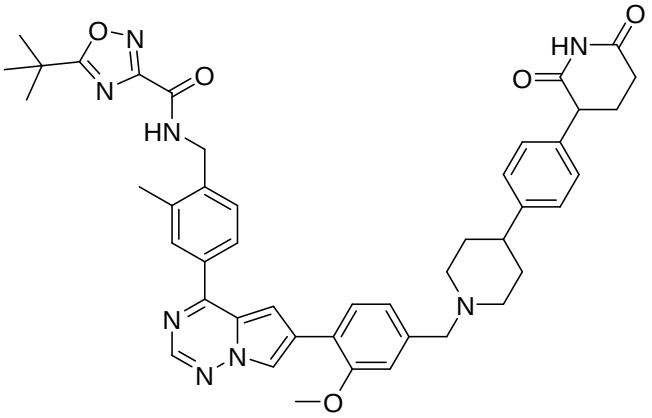
El Ejemplo 21 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]-2-metoxi-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 4,8. 6,9. 11,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 3H), 1,86 (d, *J* = 4,6, 12,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,7 [M + H]$^+$.

Ejemplo 22

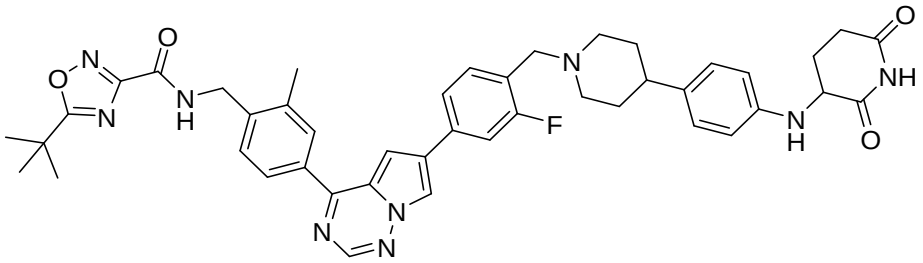
El Ejemplo 22 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]-2-metoxi-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 4H), 2,19 - 2,00 (m, 4H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 781,6 [M + H]$^+$.

Ejemplo 23

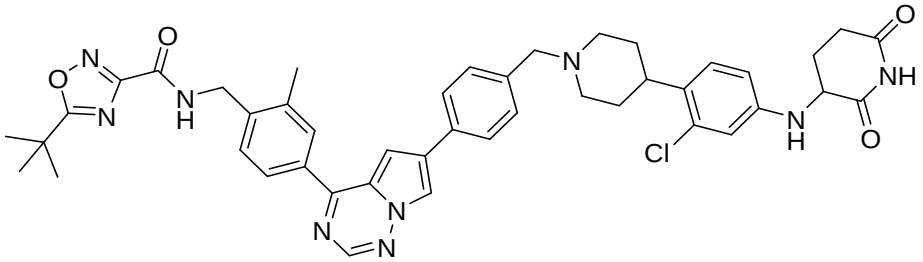
El Ejemplo 23 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 - 7,96 (m, 2H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,38 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 4,8. 6,7, 11,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 784,6 [M+H]$^+$.

Ejemplo 24

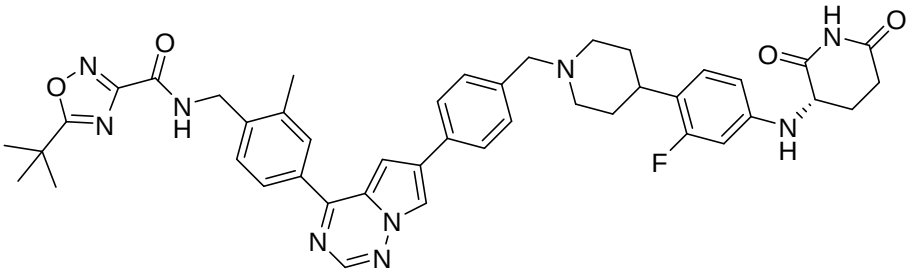
El Ejemplo 24 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,78 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36-4,32 (m, 3H), 3,48 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,17-3,14 (m, 3H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 5H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 800,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 25

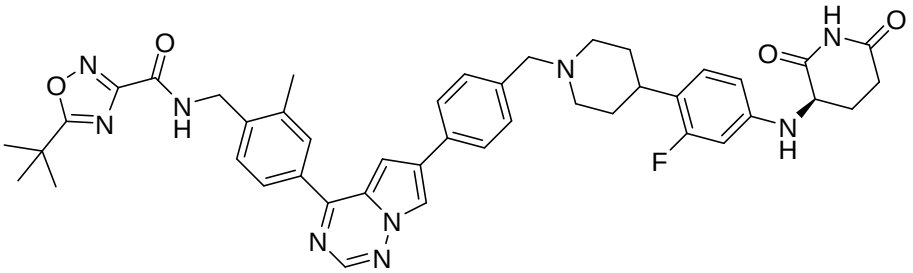
El Ejemplo 25 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



(*S*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,32-4,28 (m, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,13 - 3,09 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,58 -252 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 784,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

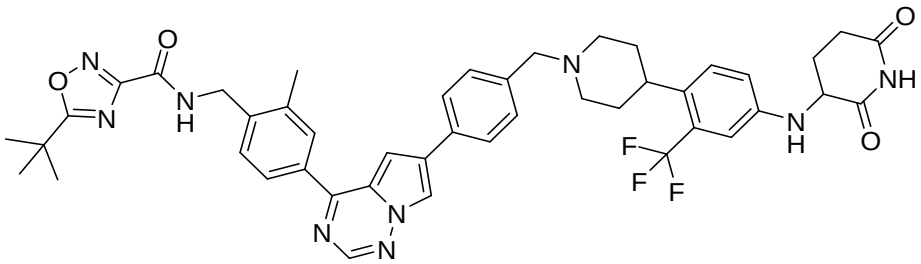
El Ejemplo 26 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



(*R*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,09-8,02 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,21-6,90 (m, 1H), 6,48-6,45 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H) 2,91-2,89 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 782,26 $[M-H]^-$.

Ejemplo 27

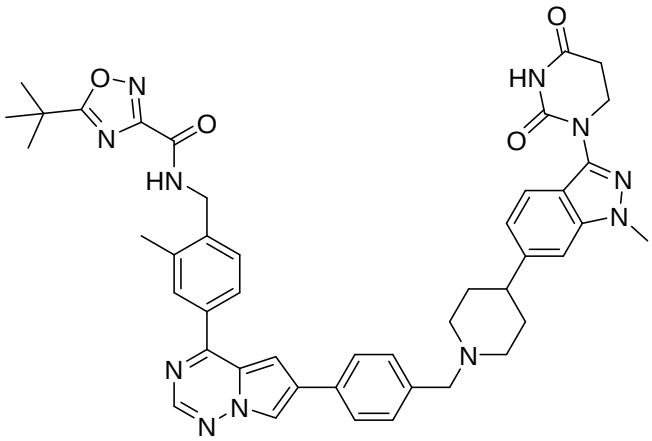
El Ejemplo 27 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97(s, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,43-4,36 (m, 3H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 5H), 1,45 9s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 834,09 [M+H]$^+$.

Ejemplo 28

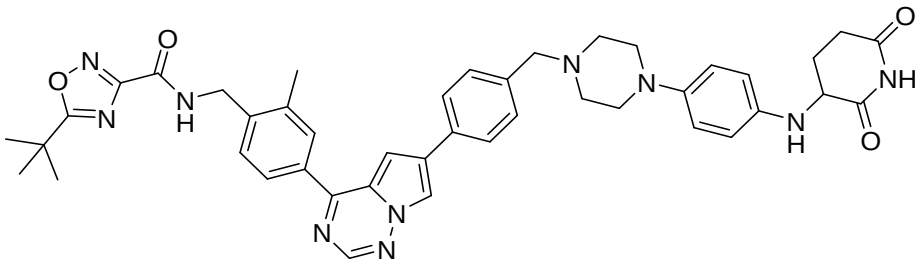
El Ejemplo 28 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,55-9,54 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,03-3,88 (m, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,50-2,49 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 806,12 [M+H]$^+$.

Ejemplo 29

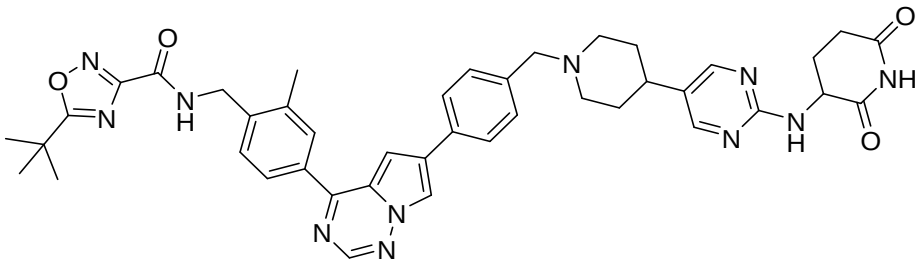
El Ejemplo 29 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperazin-1-il]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 5 H), 2,50 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767,09 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

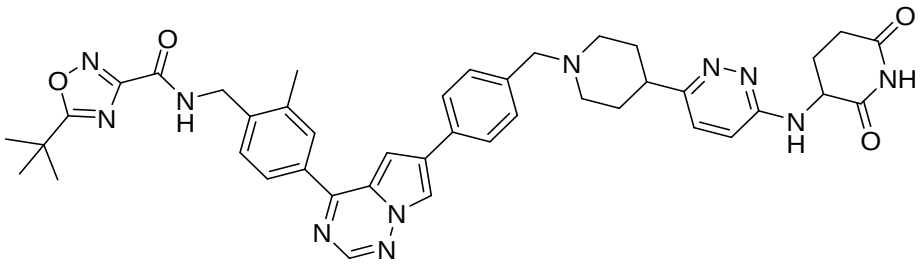
El Ejemplo 30 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-5-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,93 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 2,22 - 1,90 (m, 5H), 1,78 - 1,54 (m, 5H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,7 $[M-55]^+$.

Ejemplo 31

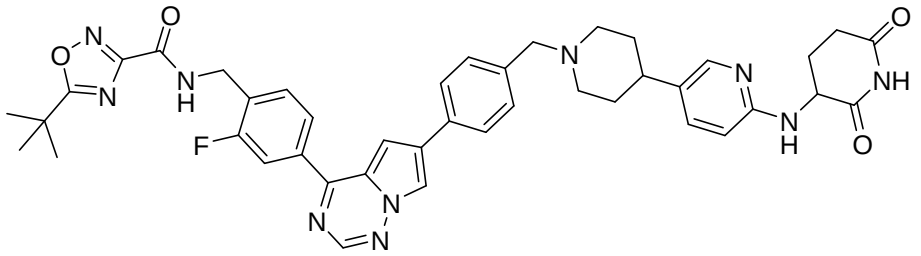
El Ejemplo 31 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]piridazin-3-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 9,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 4H), 1,82 - 1,68 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 32

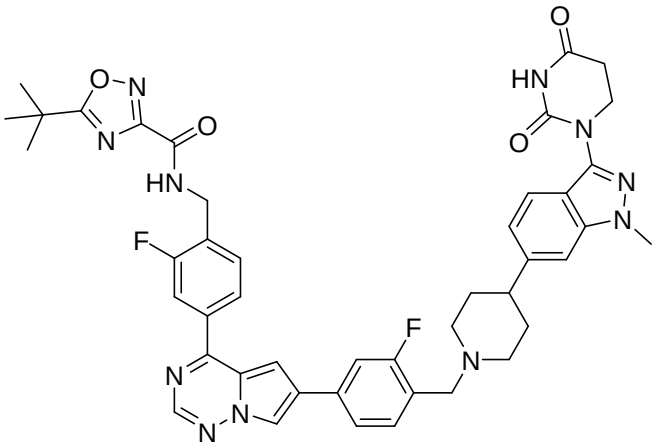
El Ejemplo 32 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,93 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 3H), 7,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,21-6,84 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,23-3,05 (m, 4H), 2,74- 2,70 (m, 2H), 2,61- 2,55 (m, 1H), 2,08- 2,01 (m, 4H), 1,85- 1,74 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 771,17 [M+H]$^+$.

Ejemplo 33

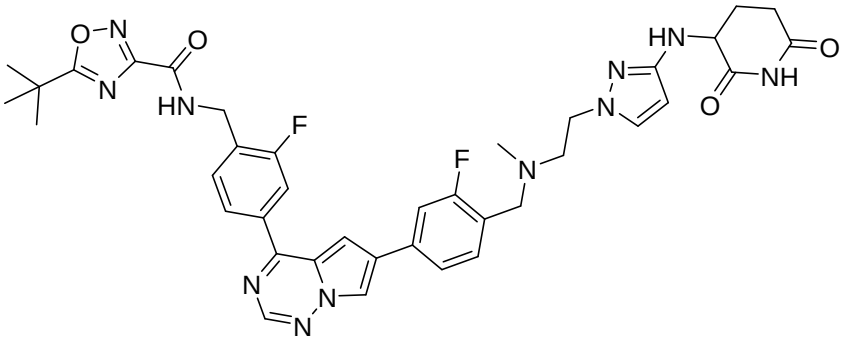
El Ejemplo 33 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,60 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 8,00 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,11-1,97 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 828,16 [M+H]$^+$.

Ejemplo 34

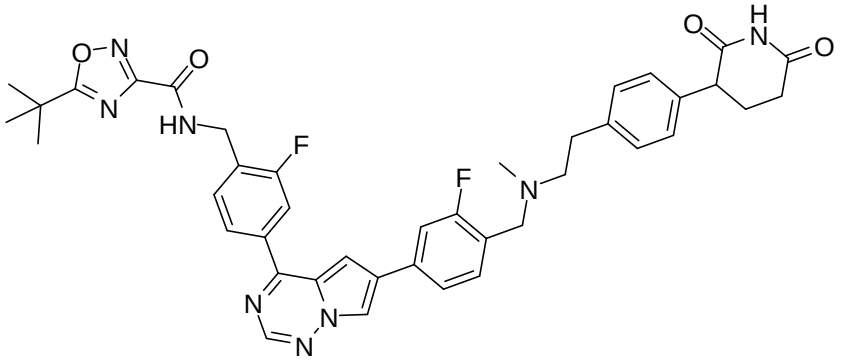
El Ejemplo 34 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]etil-metil-amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,10-7,94 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,61 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 4H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 752,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 35

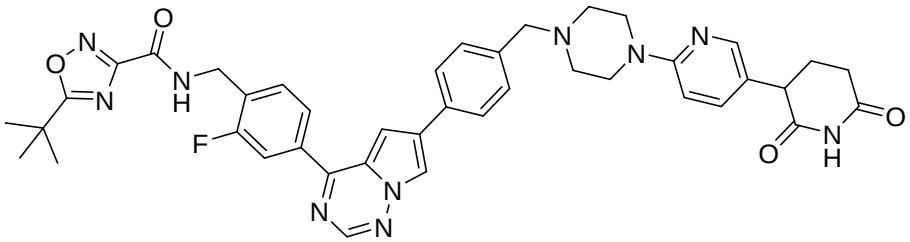
El Ejemplo 35 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]etil-metil-amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 4H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,79-2,76 (m,2H), 2,68-2,59 (m, 3H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 745,35 [M-H]$^-$.

Ejemplo 36

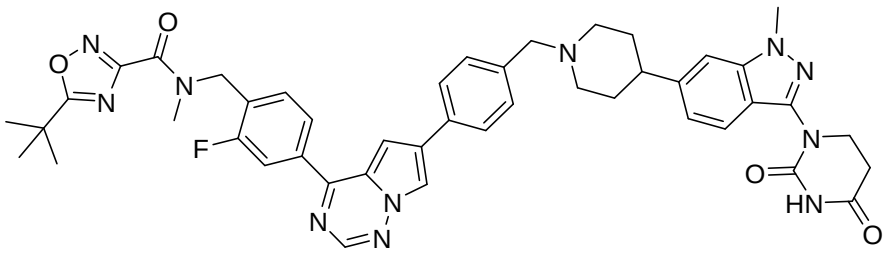
El Ejemplo 36 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 4H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,48 (bs, 4H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 5H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 757,47 [M+H]$^+$.

Ejemplo 37

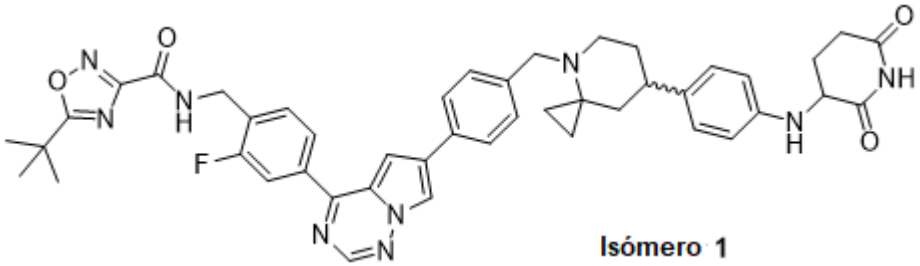
El Ejemplo 37 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-N-metil -1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,52 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17-8,11 (m, 3H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90-4,84 (m, 2H), 4,42 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 5H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,11-1,97 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 822,27 [M-H]$^-$.

Ejemplo 38

El Ejemplo 38 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1

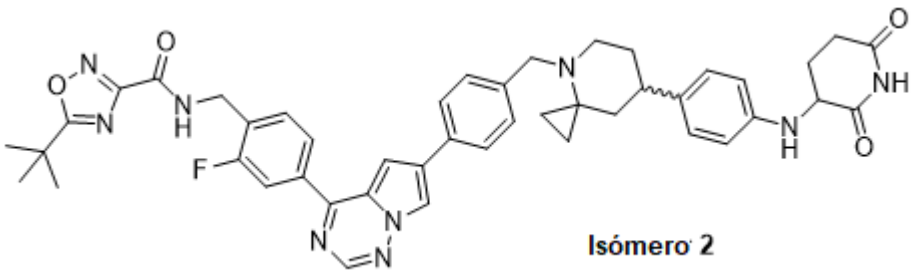


Isómero 1

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[(7R)-7-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-azaspiro[2,5]octan-4-il]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,78-2,51 (m, 5H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,44 (s, 10H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,63-0,61 (m, 2H), 0,46 (bs, 2H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 794,36 [M-H]$^-$.

Ejemplo 39

El Ejemplo 39 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



Isómero 2

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[(7S)-7-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-azaspiro[2,5]octan-4-il]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,08 (bs, 1H), 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,87-2,51 (m, 3H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26-1,24 (m, 3H), 1,03-1,00 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 2H).

LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,35 [M+H]$^+$.

Fase móvil A: FA al 0,1 % en H2O

Fase móvil B: ACN

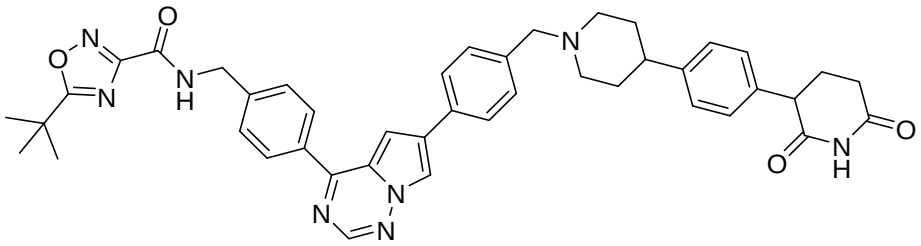
Columna: X Bridge BEH C18 2,5µm, 2,1X50mm

Flujo: 0,5 mL/min, Temp: 40 °C

Tiempo (min) y % de B: 0-5; 0,5-5; 6,0-95; 8,5-95; 9,2-5; 10,2-5.

Ejemplo 40

El Ejemplo 40 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1

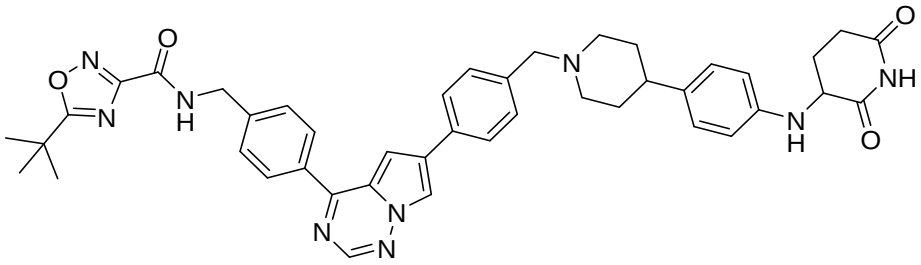


5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (bs, 2H), 7,67 (bs, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (bs, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 4,60 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 3,08-3,6 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 6H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES$^+$): *m/z* 737,14 [M+H]$^+$.

Ejemplo 41

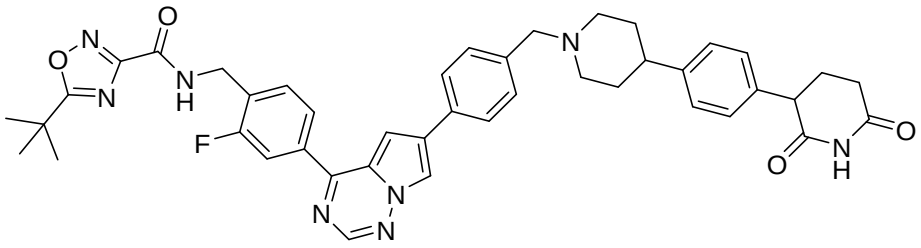
El Ejemplo 41 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,58 (bs, 2H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 752,14 [M+H]$^+$.

Ejemplo 42

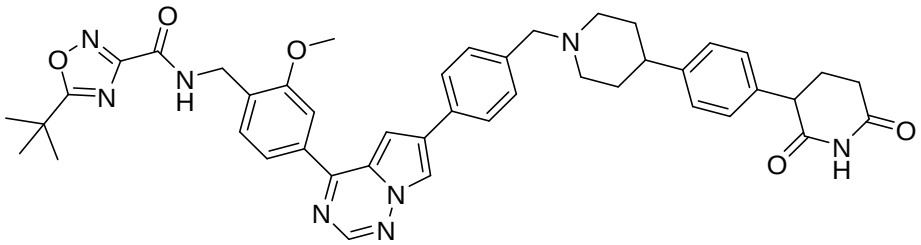
El Ejemplo 42 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 3H), 7,99 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,19 (s, 4H), 4,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 755,12 [M+H]$^+$.

Ejemplo 43

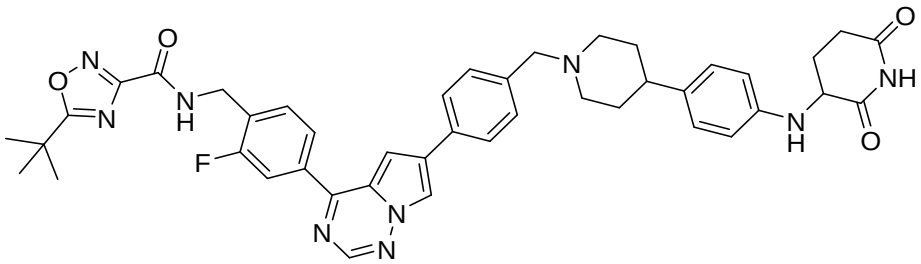
El Ejemplo 43 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,51 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,18 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07- 2,00 (m, 3H), 1,86 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767,60 [M+H]$^+$.

Ejemplo 44

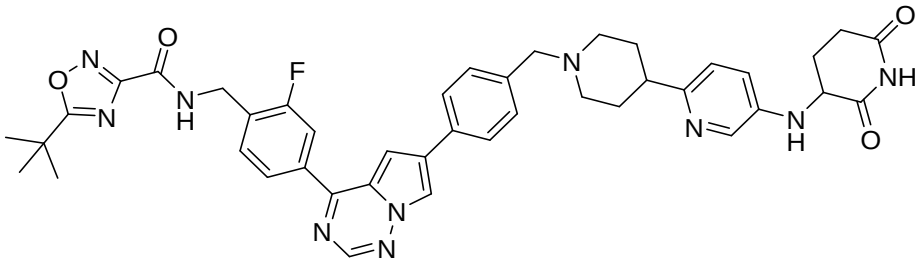
El Ejemplo 44 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, J = 10,8 Hz, 2H),2,73-2,70 (m, 1H), 2,57-2,56 (m, 1H), 2,33-2,32 (bs, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 770,21 [M+H]$^+$.

Ejemplo 45

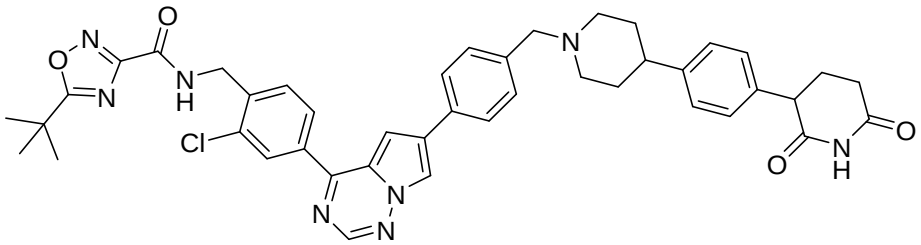
El Ejemplo 45 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H)), 8,67 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 3H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,52-6,50 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,38 (brs, 2H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,11-1,80 (m, 6H), 1,47 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 771,17 (4,16, [M+H]$^+$.

Ejemplo 46

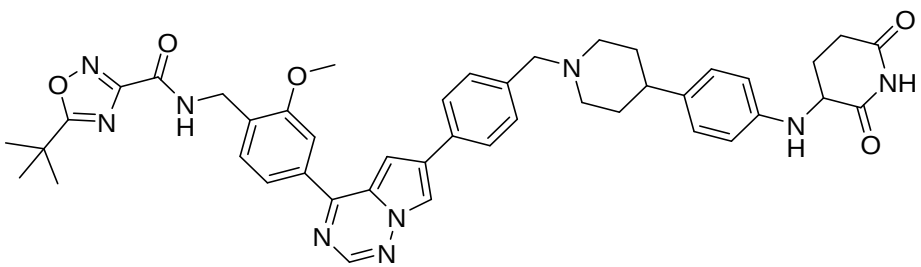
El Ejemplo 46 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (q, J = 4,1 Hz, 3H), 7,19 (s, 4H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,52- 3,49 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 771,08 [M+H]$^+$.

Ejemplo 47

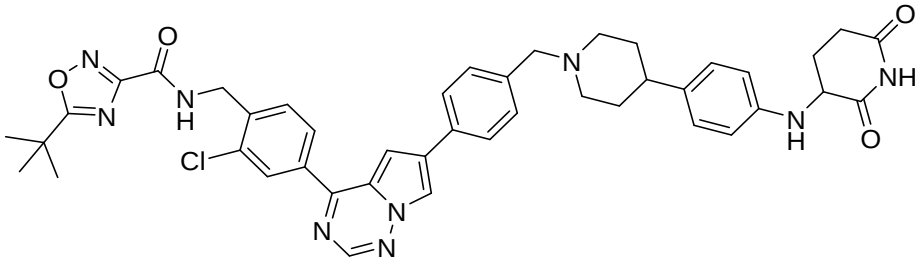
El Ejemplo 47 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,46-9,45 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,36-4,24 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,10-1,80 (m, 6H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 782,13 [M+H]$^+$.

Ejemplo 48

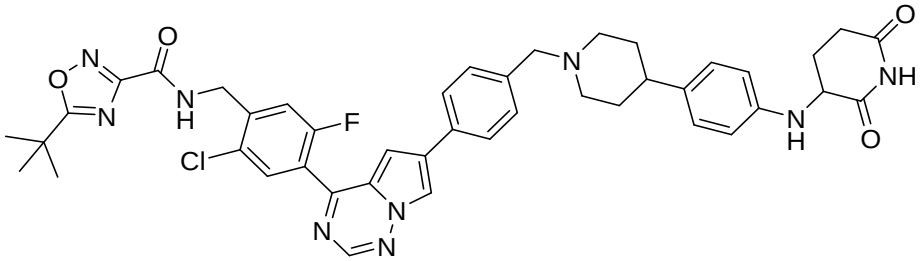
El Ejemplo 48 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,25-81 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,73-.2,67 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,32 (bs, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,89 (bs, 1H), 1,83-1,69 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 786,12 [M+H]$^+$.

Ejemplo 49

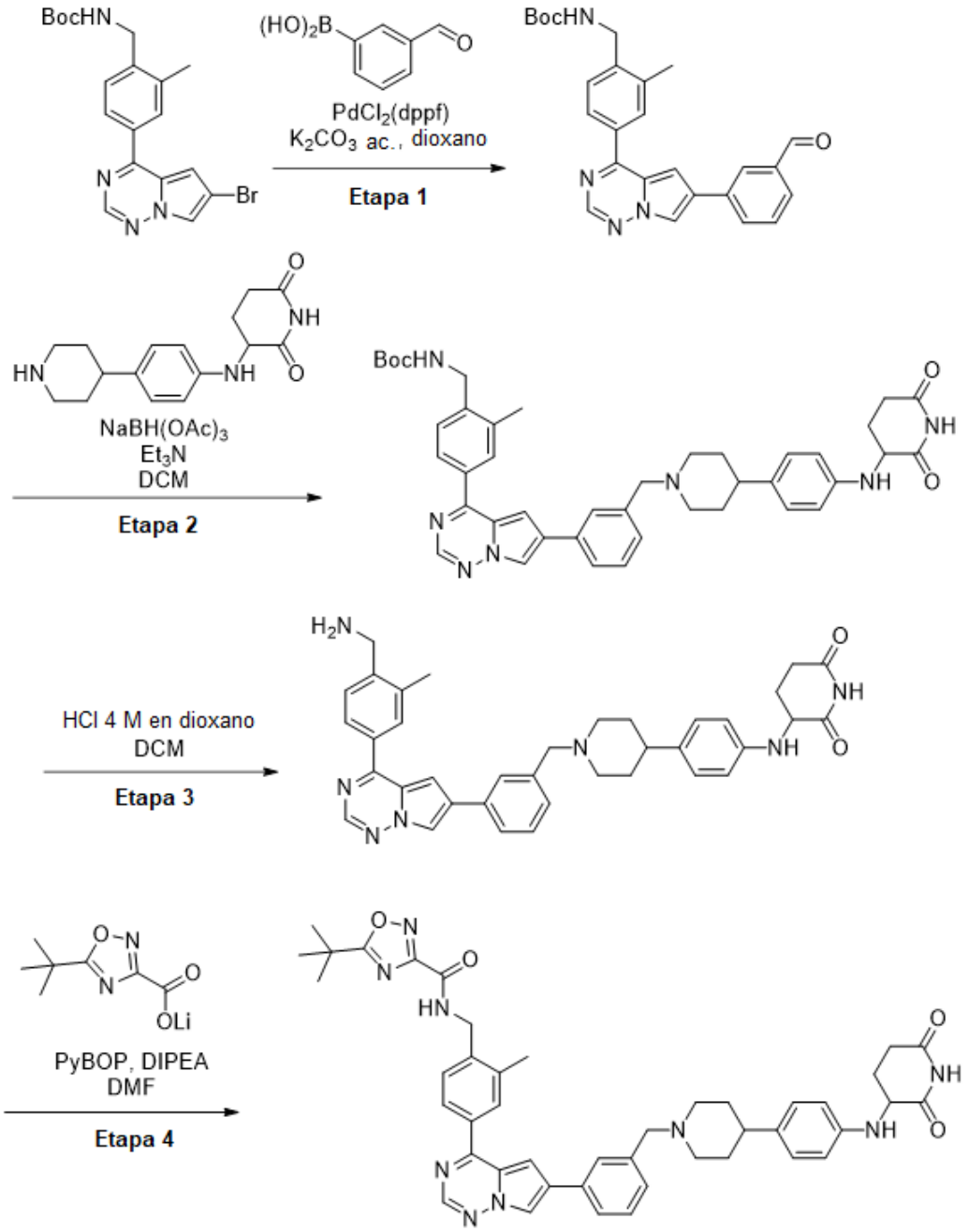
El Ejemplo 49 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-terc-butil-N-[[2-cloro-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,62 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,91 (d, J =

10,9 Hz, 2H), 2,74-2,58 (m, 1H), 2,54-2,50 (s, 1H), 2,33 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,85 (s, 1H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 804,44 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-

butilo (1 g, 2,40 mmol) en dioxano (10 mL) en un tubo sellado se le agregó ácido 3-formilfenilborónico (718,62 mg, 4,79 mmol) a temperatura ambiente seguido de una solución acuosa (5 mL) de carbonato de potasio (993,58 mg, 7,19 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón repetidamente, y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (175,34 mg, 239,64 µmol) a la mezcla de reacción en una parte. La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con argón y se calentó a 70 ºC durante 16 horas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de pet al 0-100 %) para proporcionar (4-(6-(3-formilfenil)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo (0,5 g, 858,74 µmol, 35,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 443,28 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(3-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-i]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,250 g, 564,96 µmol) y una sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (408,17 mg, 1,02 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó trietilamina (571,68 mg, 5,65 mmol, 787,44 µL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 ºC y triacetoxiborohidruro (478,95 mg, 2,26 mmol) se le agregó antes de que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 12 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el producto final N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,150 g, 147,09 µmol, 26,03 % de rendimiento) como un sólido verde. LC-MS (ES^+): *m/z* 714,21 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

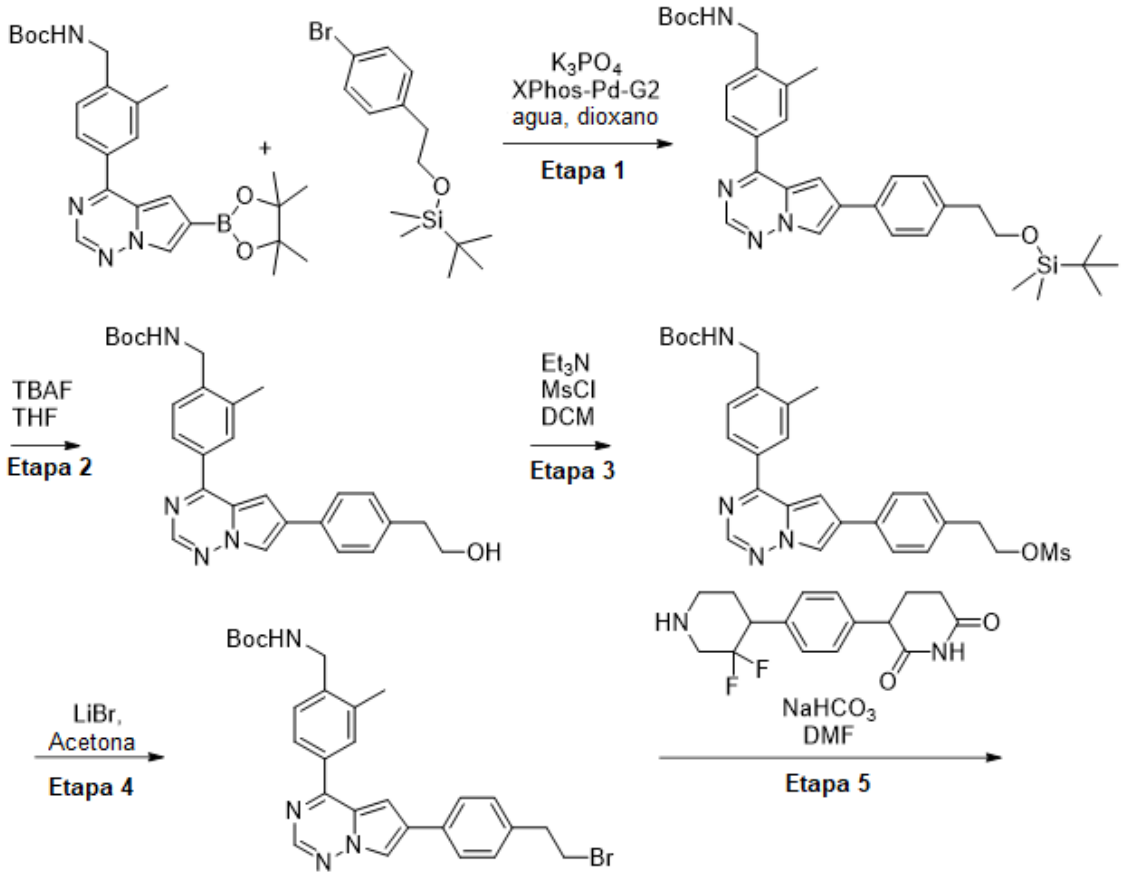
A una solución de N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]pfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,150 g, 210,12 µmol) en DCM (2 mL) a 0 °C en una atmósfera de argón, se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se lavó con éter para proporcionar el producto final (0,150 g, 155,56 µmol, 74,03 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 614,19 $[M+H]^+$.

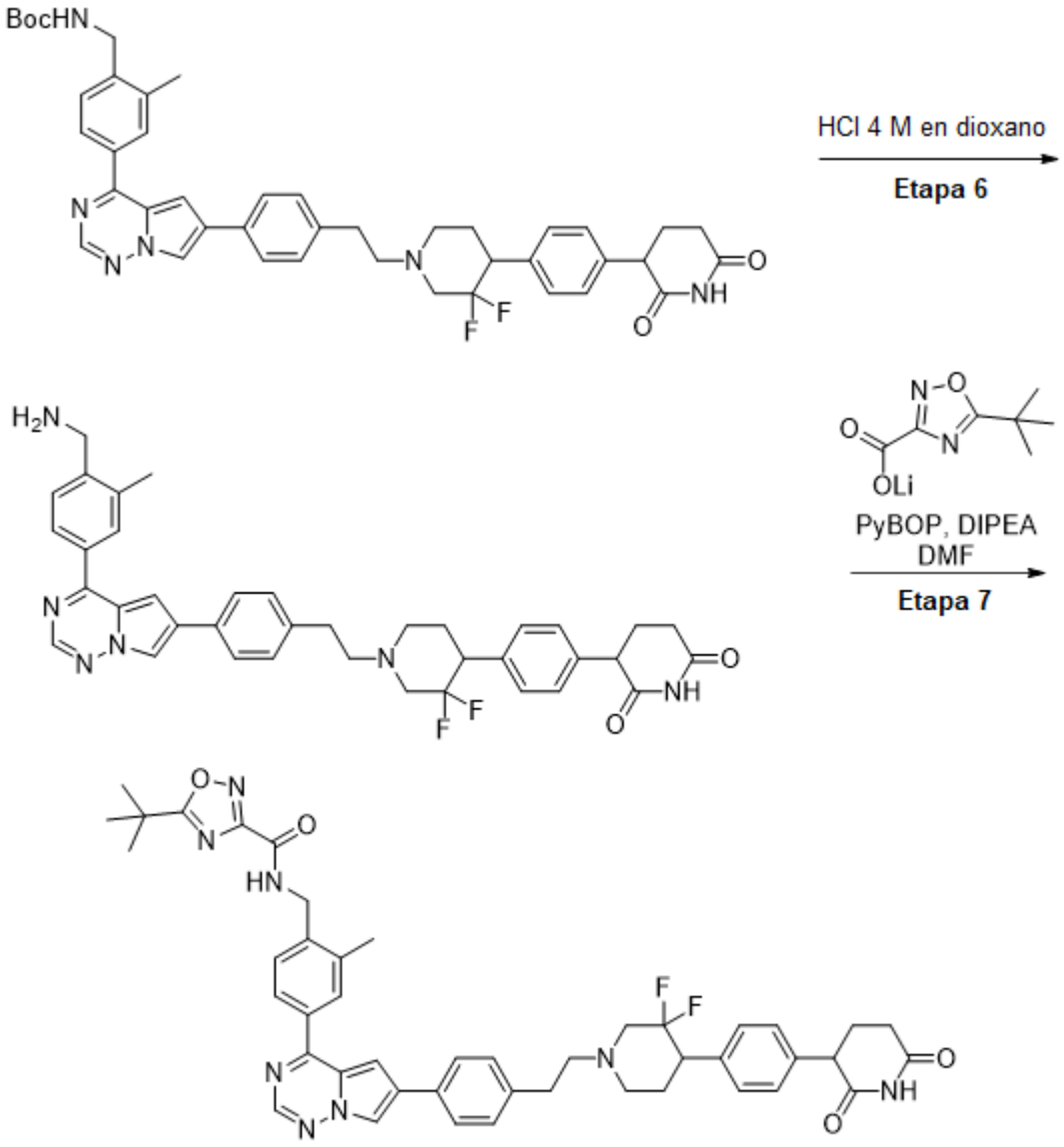
Etapa 4:

A una solución agitada de 3-[4-[1-[[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,150 g, 230,69 µmol, sal de HCl) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (81,25 mg, 461,39 µmol) en DMF (2 mL) a 0 °C en una atmósfera de argón, se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (298,16 mg, 2,31 mmol, 401,83 µL) y

benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (240,10 mg, 461,39 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 5 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Luego de completarse, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante HPLC prep para proporcionar el producto final sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidfl]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (96 mg, 103,25 µmol, 44,76 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 4H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21-6,91 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,58-4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,38-4,24 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 766,17 [M-H]$^-$.

Ejemplo 51. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**





Etapa 1:

A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)etoxi-terc-butil-dimetil-silano (0,025 g, 79,28 µmol) en dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) purgada con gas de argón, se le agregaron N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (55,23 mg, 118,93 µmol), N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (55,23 mg, 118,93 µmol) y fosfato de potasio (50,49 mg, 237,85 µmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min. Luego se agregó XPhos-Pd-G2 (6,24 mg, 7,93 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante TLC y análisis de LC-MS. Luego de completar la reacción, se inactivó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,03 g, 40,55 µmol, 51,15 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 573,48 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 174,58 µmol) en THF (1 mL) a 0 °C en una atmósfera de argón, se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (45,65 mg, 174,58 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua (60 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó luego mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para proporcionar N-[[4-[6-[4-(2-hidroxietil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,03 g, 53,62 µmol, 30,71 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 459,45 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A N-[[4-[6-[4-(2-hidroxietil)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo agitado (0,03 g, 65,42 µmol) en DCM (1 mL) en una atmósfera de argón, se le agregó trietilamina (26,48 mg, 261,69 µmol, 36,47 µL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 5 minutos. Luego, se agregó cloruro de metanosulfonilo (7,49 mg, 65,42 µmol, 5,06 µL) a la mezcla de reacción, y se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Para el tratamiento de la reacción, se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

El producto en bruto se lavó con éter para proporcionar el producto final metanosulfonato de 4-(4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenetilo (0,03 g, 45,82 µmol, 70,04 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 537,36 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 25 ml, se disolvió metanosulfonato de 4-(4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenetilo (0,1 g, 186,34 µmol) en acetona (5 mL) seguido por la adición de bromuro de litio (161,83 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas a 55-57 ºC bajo una corriente de gas de nitrógeno. La evolución de la reacción se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de completar la

reacción, la mezcla se pasó a través de un lecho de célite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El producto en bruto se lavó varias veces con éter de dietilo para proporcionar el compuesto (4-(6-(4-(2-bromoetil)fenil)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamatode terc-butilo (0,070 g, 113,09 µmol, 60,69 % de rendimiento) como un sólido amarillento, que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 521,20 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de boca única de 10 ml, se disolvió sal de TFA de 3-(4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)fenil)piperidina-2,6-diona (354,77 mg, 840,00 µmol) en DMF (5 mL) y se basificó con bicarbonato de sodio (483,33 mg, 5,75 mmol). La mezcla de reacción formada se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 minutos bajo una corriente de gas de nitrógeno. Se agregó N-[[4-[6-[4-(2-bromoeti)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 575,32 µmol) (en tres partes individuales) y la mezcla de reacción se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 60 ºC durante la noche. La evolución de la reacción se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se vertió en agua helada. El precipitado obtenido se filtró a través de vacío, se secó para obtener el compuesto de (4-(6-(4-(2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbenci)carbamato de terc-butilo (0,25 g, 292,24 µmol, 50,80 % de rendimiento) como un sólido amarillento. LC-MS (ES^+): *m/z* 749,29 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,200 g, 267,07 µmol) en DCM (5 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La evolución de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agitó en dietil éter durante 20 minutos. La capa de dietiléter se decantó, y el producto en bruto sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]etil]-3,3-difluoro-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,180 g, 179,66 µmol, 67,27 % de rendimiento) se utilizó como tal para la siguiente etapa. LC-MS (ES^+): *m/z* 649,30 $[M+H]^+$.

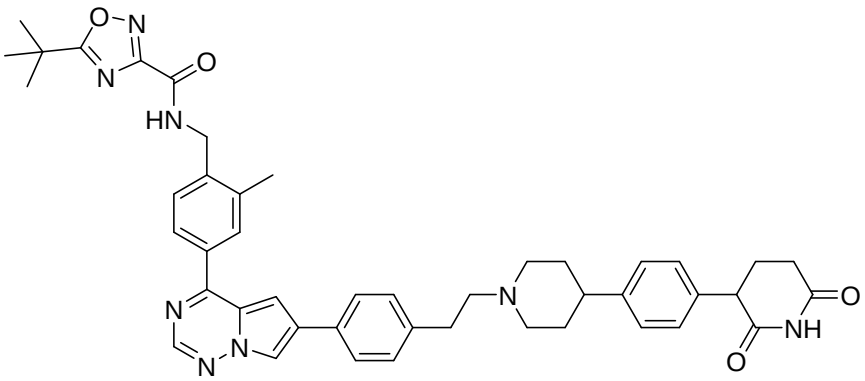
Etapa 7:

A una sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]etil]-3,3-difluoro-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,2 g, 291,88 µmol) en DMF (1 mL) bajo una atmósfera de argón, se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (398,44 mg, 3,08 mmol, 536,98 µL) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (108,58 mg, 616,58 µmol) a 0 ºC. Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (320,86 mg, 616,58 µmol) y la reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas.

Luego de finalizar, la reacción se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (77,7 mg, 95,28 µmol, 32,64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 6H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,11 (bs, 2H), 2,72-2,64 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,14 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,87 (bs, 1H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 801,12 [M+H]$^+$.

Ejemplo 52

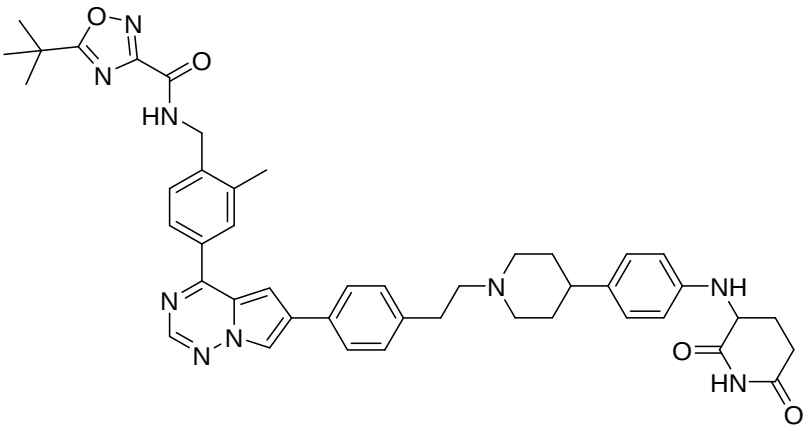
El Ejemplo 52 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 51



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 4H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22-2,02 (m, 4H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 765,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 53

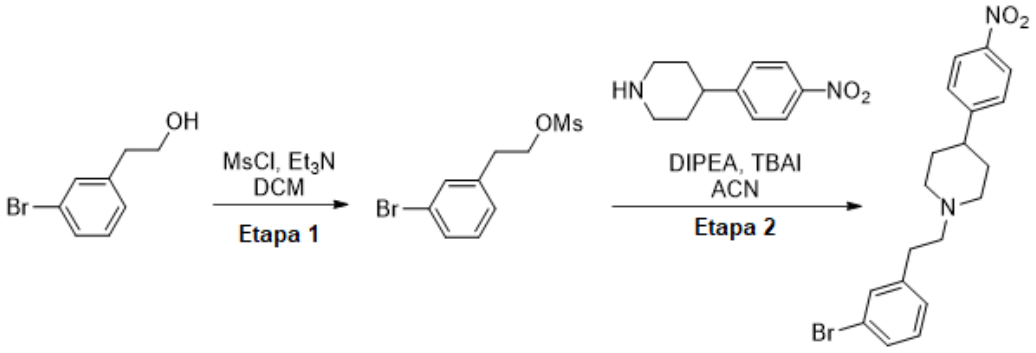
El Ejemplo 53 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 51

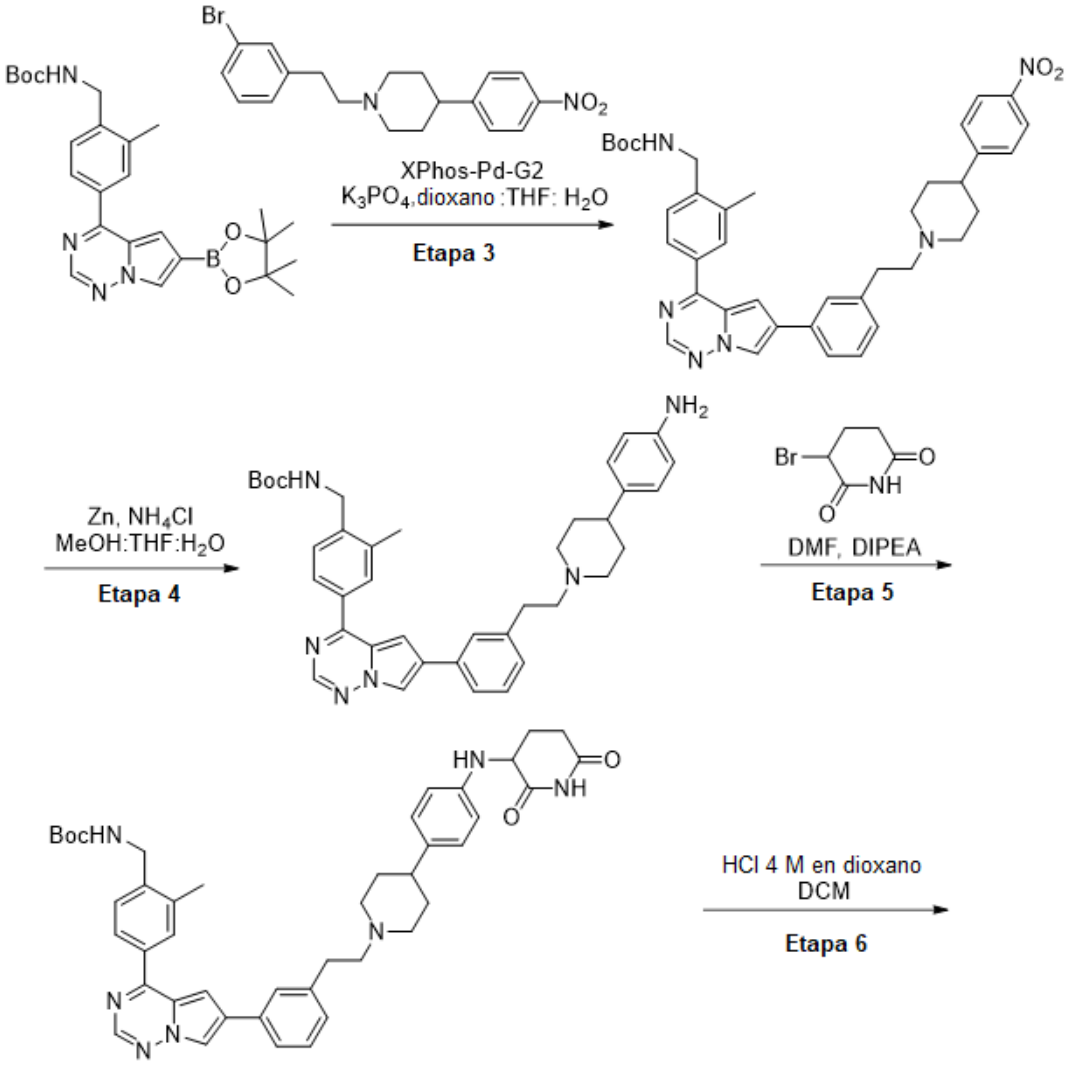


5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,80- 2,65 (m, 2 H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,15- 1,98 (m, 3 H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780,20 [M+H]$^+$.

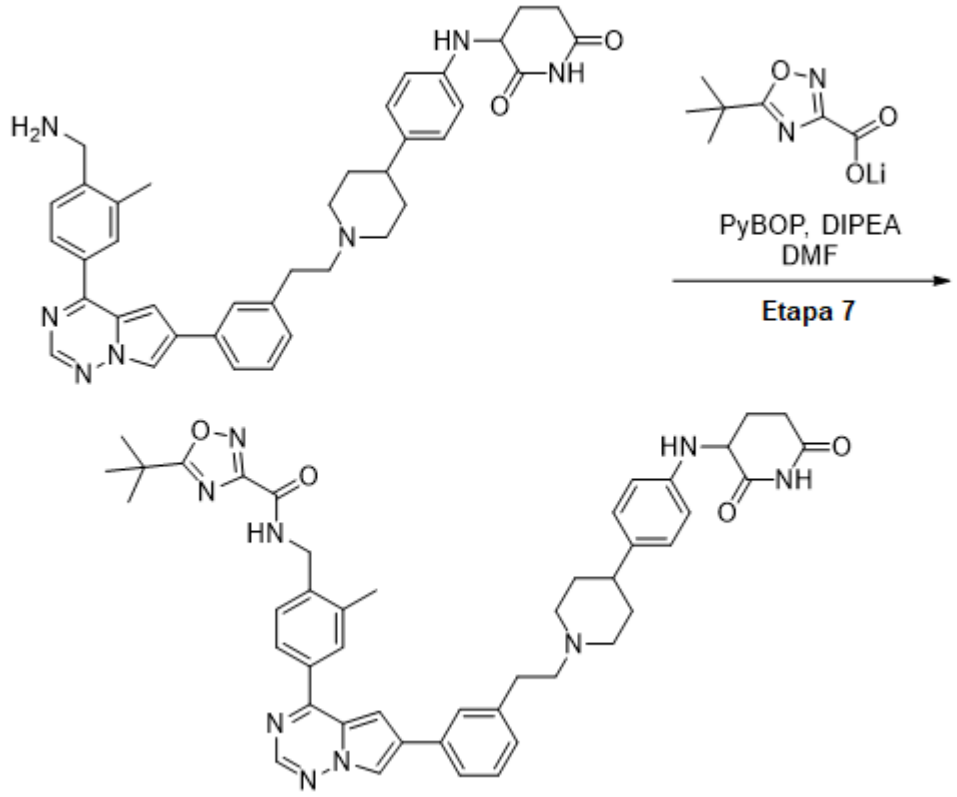
Ejemplo 54

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida




Br
BocHN
NO2
XPhos-Pd-G2
K3PO4,dioxano :THF: H2O
Etapa 3
NH2
Zn, NH4Cl
MeOH:THF:H2O
Etapa 4
DMF, DIPEA
Etapa 5
HCl 4 M en dioxano
DCM
Etapa 6

5



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-(3-bromofenil)etanol (5 g, 24,87 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó trietilamina (3,77 g, 37,30 mmol, 5,20 mL) y cloruro de metanosulfonilo (3,70 g, 32,33 mmol, 2,50 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto metanosulfonato de 2-(3-bromofenil)etilo (7,1 g, 24,16 mmol, 97,16 % de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 183,36 $[M\text{-}MeSO_3^-]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(3-bromofenil)etilo (0,5 g, 1,79 mmol) y 4-(4-nitrofenil)piperidina (738,81 mg, 3,58 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (2,31 g, 17,91 mmol, 3,12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de agregar yoduro de tetrabutilamonio (661,59 mg, 1,79 mmol) y la reacción se calentó a 70 ºC durante 12 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio filtrada, y se secó bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 15-20 % en éter de pet) para obtener el producto 1-[2-(3-

bromofenil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina (0,650 g, 1,55 mmol, 86,70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 389,12 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,650 g, 1,40 mmol) y 1-[2-(3-bromofenil)etil]-4-(4-nitrofenil)piperidina (454,09 mg, 1,17 mmol) en THF (4 mL), dioxano (4 mL), agua (2 mL) se le agregó fosfato de potasio (742,81 mg, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con gas nitrógeno y se agregó XPhos Pd G2 (91,78 mg, 116,65 µmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 16 horas a 90 ºC. El progreso de reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se recolectaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. La muestra en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20-30 % en éter de pet) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[3-[2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,470 g, 668,55 µmol, 57,31 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 647,21 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-[3-[2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,800 g, 1,24 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) y agua (2 mL) se le agregó zinc (80,88 mg, 1,24 mmol) y clorhidrato de amoníaco (66,16 mg, 1,24 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y la evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite mediante el uso de acetato de etilo, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el producto final N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-aminofenil)-1-piperidil]etil]feni]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,470 g, 624,84 µmol, 50,52 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 617,30 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-aminofenil)-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,05 g, 81,06 µmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (46,70 mg, 243,19 µmol) en DMF (5 mL) se le agregó DIPEA (62,86 mg, 486,39 µmol, 84,72 µL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 12 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio, se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh,

acetato de etilo al 15-20 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,04 g, 41,76 µmol, 51,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 728,63 $[M+H]^+$.

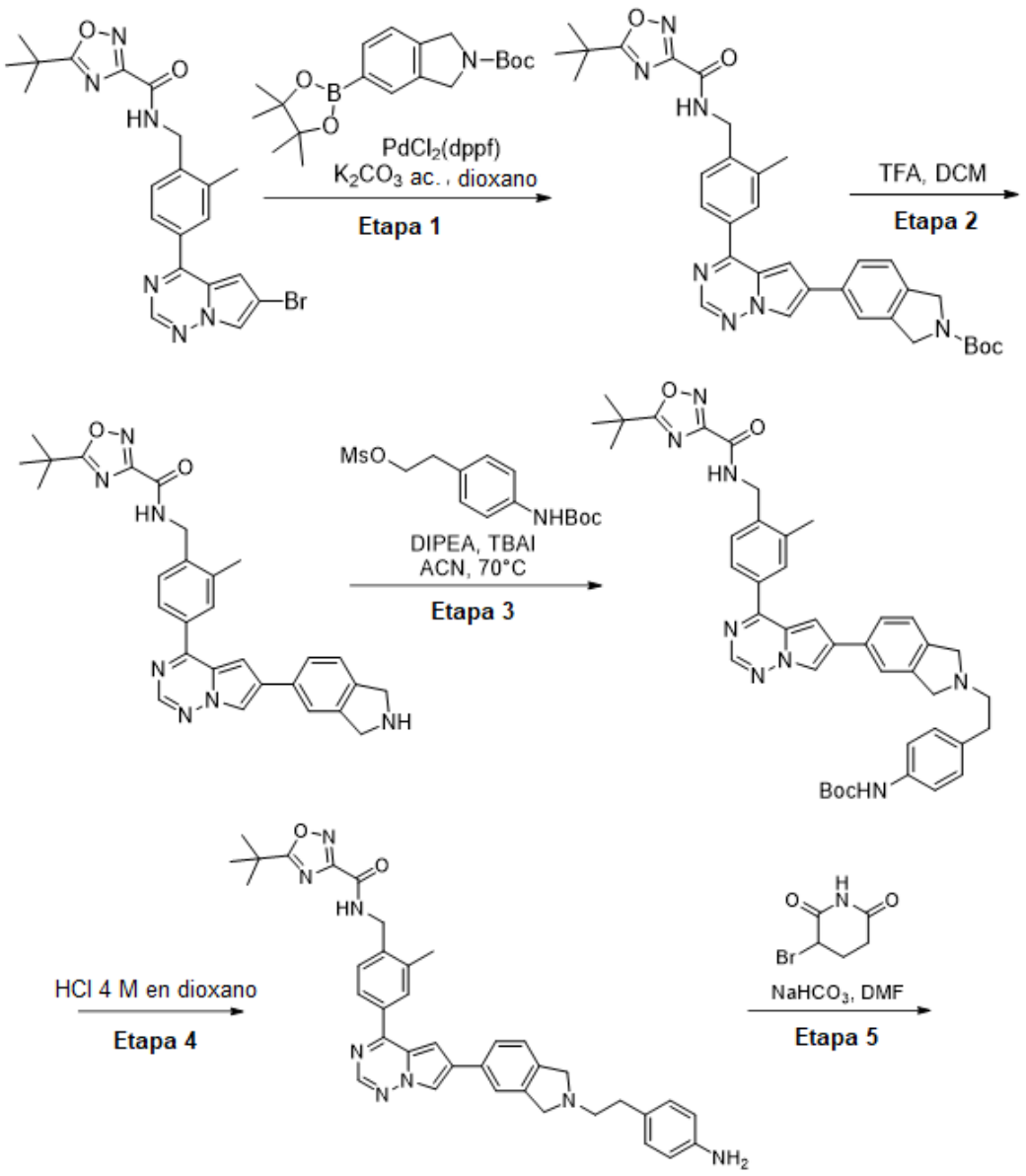
Etapa 6:

A la solución agitada de N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,400 g, 549,53 µmol) en DCM (10 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agitó en dietil éter durante 20 minutos. La capa de dietil éter se decantó, y el material en bruto sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]etil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,400 g, 313,14 µmol, 56,98 % de rendimiento) se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ES^+): *m/z* 628,62 $[M+H]^+$.

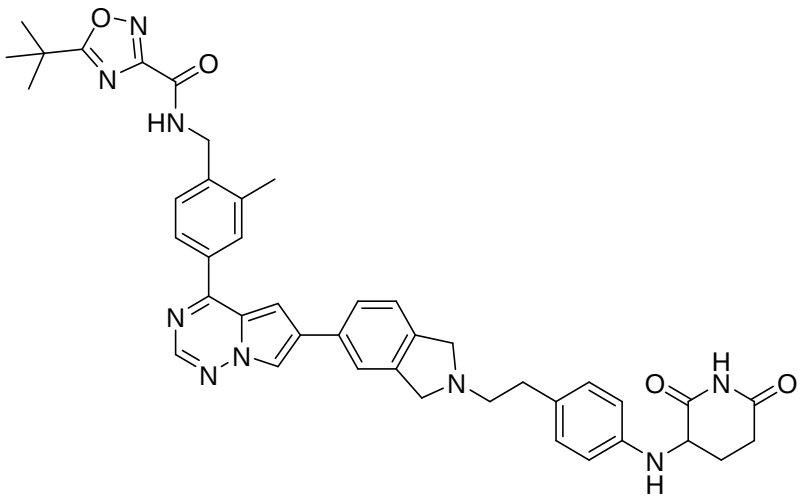
Etapa 7:

A una solución de sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]etil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,400 g, 602,19 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (318,14 mg, 1,81 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (778,28 mg, 6,02 mmol, 1,05 mL). La mezcla de reacción se enfrió 0 ºC antes de agregar benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (940,13 mg, 1,81 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio para obtener un sólido. La muestra en bruto se purificó mediante HPLC prep con el uso del siguiente método para proporcionar el producto final sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino] fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metul-fenul]metul]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (55,70 mg, 60,61 µmol, 10,07 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,86 (brs, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,42 (brs, 4H), 3,10 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 2,74-2,71 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 3H),) 1,96 - 1,77 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 778,29 $[M-H]^-$.

Ejemplo 55. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]etil] isoindolin-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida


PdCl2(dppf)
K2CO3 ac., dioxano
Etapa 1
TFA, DCM
Etapa 2
DIPEA, TBAI
ACN, 70°C
Etapa 3
HCl 4 M en dioxano
Etapa 4
NaHCO3, DMF
Etapa 5

5



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,85 g, 1,81 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (625,26 mg, 1,81 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) bajo una atmósfera de argón, se le agregaron $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (132,52 mg, 181,11 µmol) y carbonato de potasio (750,91 mg, 5,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas, el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS.

Luego de completar, la reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de pet al 20 % en acetato de etilo) para proporcionar 5-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (0,65 g, 917,83 µmol, 50,68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 608,42 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 5-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]isoindolin-2-carboxilato (0,9 g, 1,48 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (3,38 g, 29,62 mmol, 2,28 mL) a 0 °C, y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se codestiló con acetonitrilo (5 mL) y se trituró con dietil éter (30ml × 2) para obtener sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-(6-isoindolin-5-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (0,9 g, 1,39 mmol, 93,90 % de rendimiento) como un sólido verde claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 508,88 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-(6-isoindolin-5-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-

il)-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido (0,4 g, 643,49 µmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó DIPEA (831,65 mg, 6,43 mmol, 1,12 mL). Esto fue seguido por la adición de TBAI (237,68 mg, 643,49 µmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se disolvió metanosulfonato de 2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]etilo (304,42 mg, 965,24 µmol) en acetonitrilo (1 mL) a la reacción y se calentó a 70 ºC durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Devisil, 50-60 % de acetato de etilo/éter de pet) mediante el uso de Biotage para obtener N-[4-[2-[5-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]isoindolin-2-il]etil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 233,30 µmol, 36,26 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 727,60 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

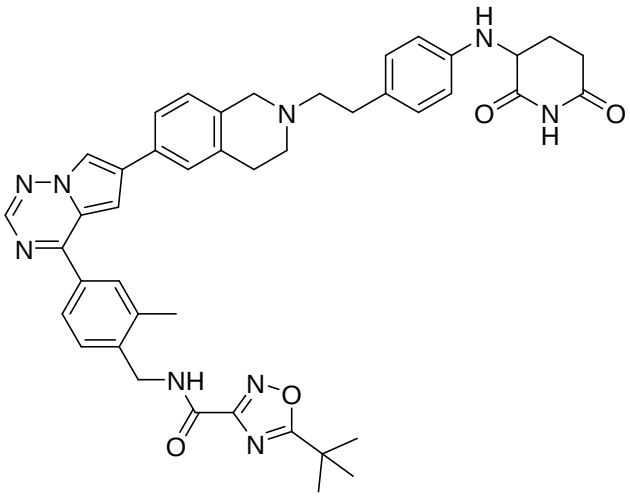
A una solución agitada de N-[4-[2-[5-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]isoindolin-2-il]etil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 275,15 µmol) en dioxano (2 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M (2 mL) bajo nitrógeno y la reacción se agitó a 0 a 28 ºC durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de completar, la mezcla de reacción se concentró hasta secar y se lavó con dietil éter (10 mL x 2) para proporcionar sal de HCl de N-[[4-[6-[2-[2-(4-aminofenil)etil]isoindolin-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,17 g, 205,06 µmol, 74,53 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 627,54 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de sal de HCl de N-[[4-[6-[2-[2-(4-aminofenil)etil]isoindolin-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,15 g, 226,17 µmol) en DMF (3 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (190,00 mg, 2,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 3-bromopiperidina-2,6-diona (130,28 mg, 678,52 µmol) y la reacción se sometió a reflujo a 80 ºC durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta secar y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]etil]isoindolin-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (11,2 mg, 12,67 µmol, 5,60 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 4H), 7,60 (s, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,21-7,04 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,63-4,57 (m, 4H), 4,31 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,51-3,00 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 738,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

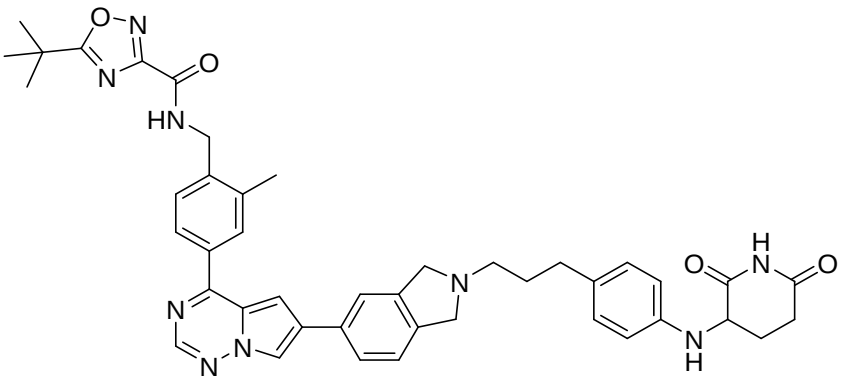
El Ejemplo 56 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 55



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,87 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-6,97 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,68-4,56 (m, 3H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,16-2,92 (m, 7H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 4H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 752,36 [M+H]$^+$.

Ejemplo 57

El Ejemplo 57 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 55

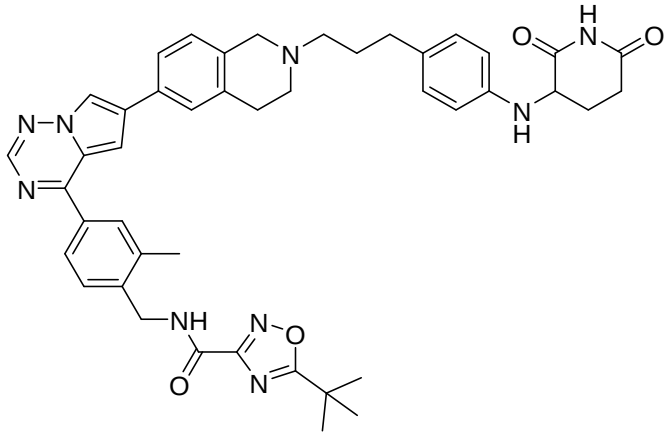


5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]isoindolin-5-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,58-4,54 (m, 4H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 3H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,61-

2,66 (m, 6H), 2,13-2,07 (m,1H), 1,96-1,88 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 752,18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

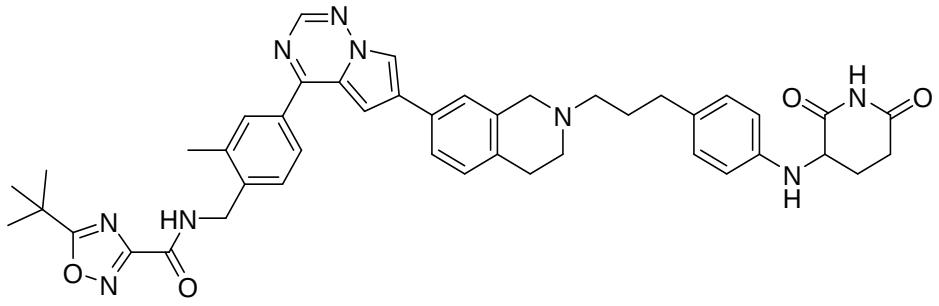
El Ejemplo 58 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 55



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,57-4,55 (m, 3H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,78 (bs, 1H), 3,23-3,13 (m, 6H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 10H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,35 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

El Ejemplo 59 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 55

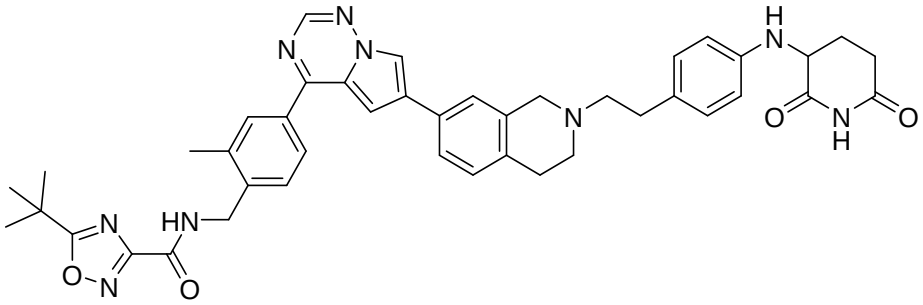


5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,75 (bs, 1H), 3,27-3,10 (m, 5H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,61-2,55

(m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,35 $[M+H]^+$.

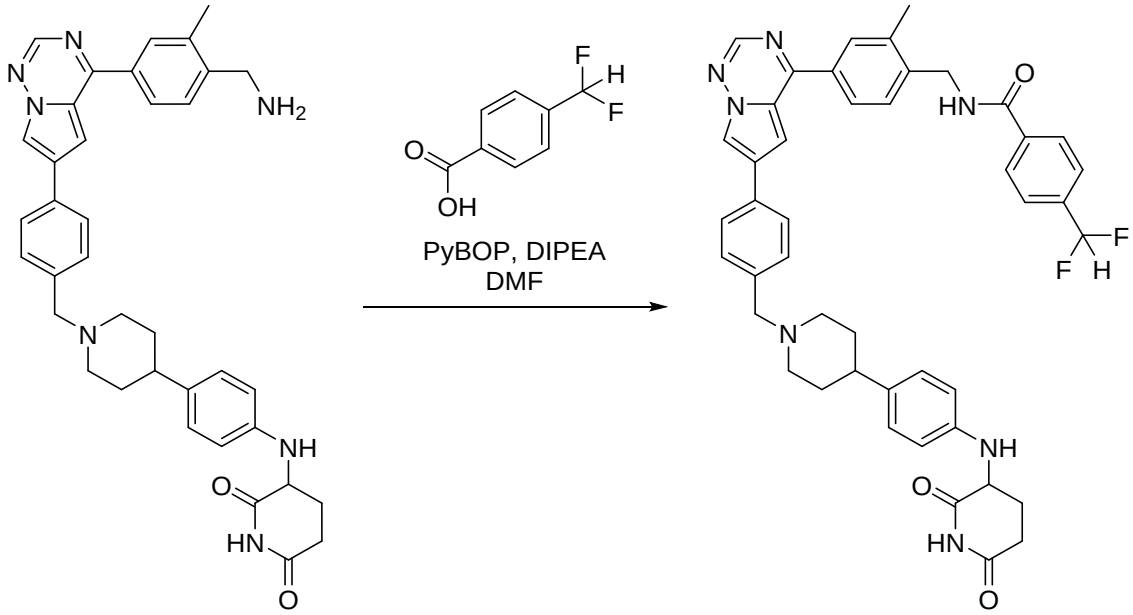
Ejemplo 60

El Ejemplo 60 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 55



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,27- 4,25 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,84-2,60 (m, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 750,25 $[M-H]^-$.

Ejemplo 61. **Síntesis de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzamida**

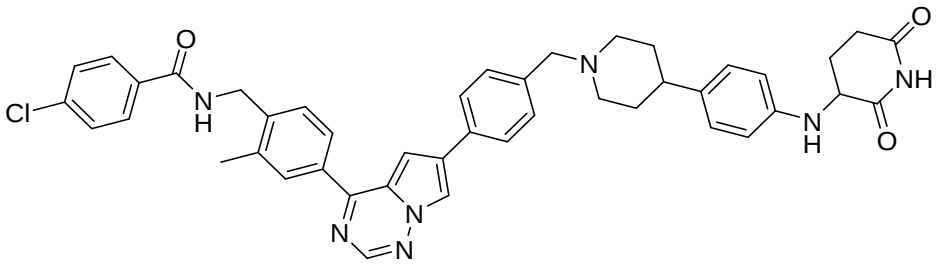


A la mezcla de sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona(100 mg, 153,80 µmol) y ácido 4-

(difluorometil)benzoico (26,47 mg, 153,80 µmol) en DMF (1,5 mL) se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (59,63 mg, 461,39 µmol, 80,37 µL) y N,N,N',N'-tetrametil-1-(3-oxido-2,3-dihidrotriazolo[4,5-b]piridin-3-io-1-il)metanodiamina;hexafluorofosfato (88,18 mg, 230,69 µmol), se agitó a 25 °C durante 2 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (agua, HCl al 0,05 % y ACN). El producto deseado sal de HCl de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzamida (46,11 mg, 53,60 µmol, 34,85 % de rendimiento) se obtuvo como una goma negra. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 10,14 - 9,99 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06 (q, *J* = 8,0 Hz, 6H), 7,75 - 7,69 (m, 3H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 - 6,61 (m, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 4H), 3,13 - 2,96 (m, 3H), 2,80 - 2,57 (m, 5H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,83 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768 [M+H]$^+$.

Ejemplo 62

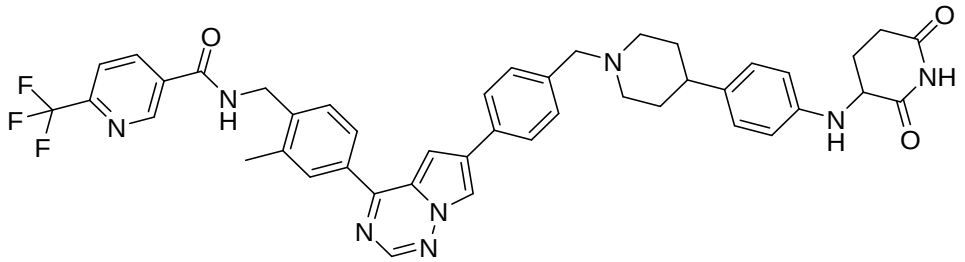
El Ejemplo 62 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



4-cloro-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,91 - 10,58 (m, 1H), 9,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,91 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 4H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 1,97 (m, 3H), 1,85 (dq, *J* = 4,5, 12,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,48 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 752,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 63

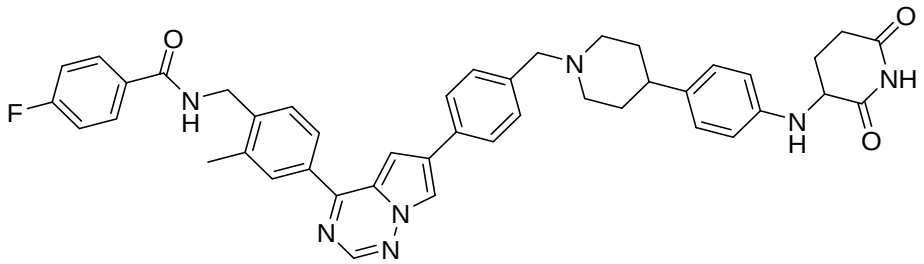
El Ejemplo 62 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84 - 2,17 (m, 7 H), 2,55 - 2,78 (m, 4 H), 2,94 - 3,08 (m, 2 H), 3,42 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 3 H), 8,00 - 8,13 (m, 5 H), 8,58 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 9,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 9,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 10,58 (br s, 1 H), 10,81 (s, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 787,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 64

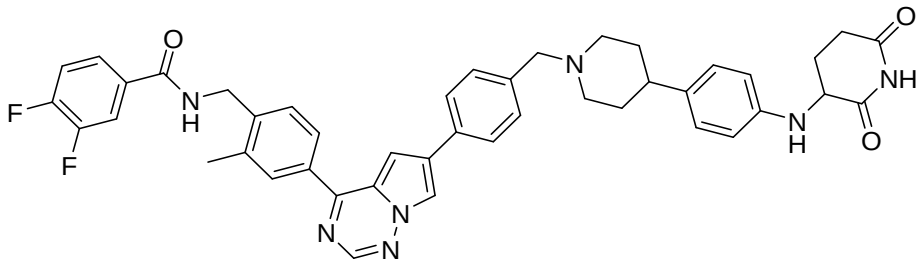
El Ejemplo 64 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4-fluoro-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,13 (m, 6 H), 2,51 - 2,78 (m, 5 H), 2,94 - 3,09 (m, 2 H), 3,41 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 4,27 - 4,37 (m, 3 H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 3 H), 7,99 - 8,10 (m, 6 H), 8,63 (s, 1 H), 8,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 9,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 10,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 10,83 (s, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 736,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 65

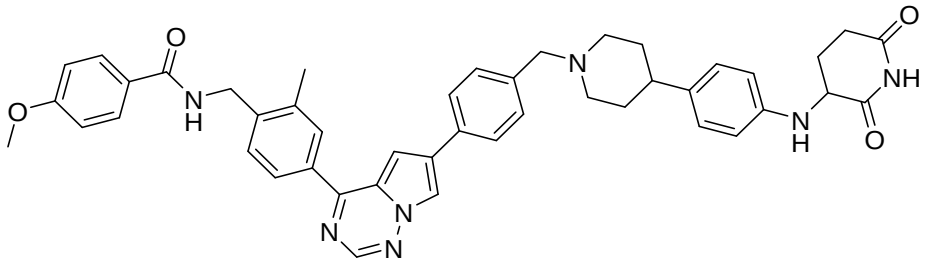
El Ejemplo 65 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 64



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3,4-difluoro-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,19 (m, 6 H), 2,53 - 2,83 (m, 6 H), 2,95 - 3,09 (m, 2 H), 3,38 - 3,48 (m, 2 H), 4,17 - 4,46 (m, 1 H), 4,25 - 4,42 (m, 2 H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,61 - 6,77 (m, 2 H), 6,91 - 7,03 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,77 (m, 4 H), 7,87 (dt, *J* = 4,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,99 - 8,14 (m, 5 H), 8,63 (s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 10,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 754,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 66

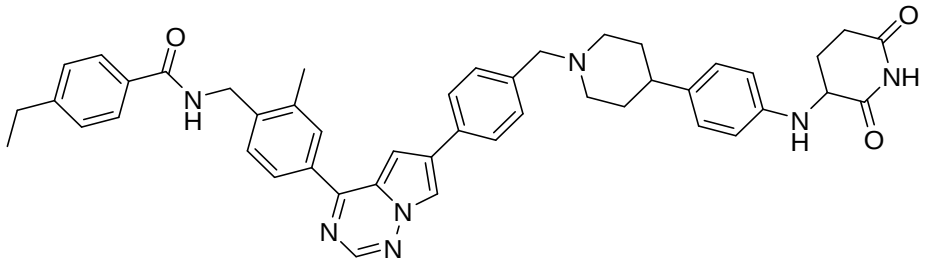
El Ejemplo 66 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 64



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4-metoxi-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83 - 1,93 (m, 3 H), 2,00 - 2,12 (m, 3 H), 2,51 - 2,78 (m, 6 H), 2,94 - 3,10 (m, 2 H), 3,33 - 3,47 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,32 (d, *J* = 3,6 Hz, 3 H), 4,53 - 4,59 (m, 2 H), 6,69 - 6,77 (m, 2 H), 6,96 - 7,06 (m, 4 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 3 H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,00 - 8,09 (m, 3 H), 8,03 - 8,04 (m, 1 H), 8,05 - 8,06 (m, 1 H), 8,61 - 8,67 (m, 1 H), 8,78 - 8,85 (m, 1 H), 8,95 - 9,04 (m, 1 H), 10,81 - 10,87 (m, 1 H), 10,87 - 11,02 (m, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 748,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 67

El Ejemplo 67 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61

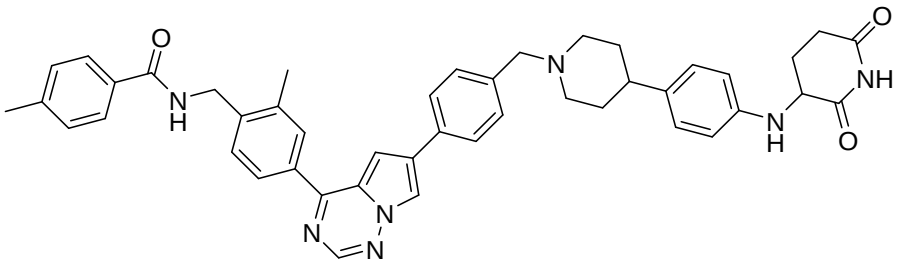


N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4-etil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 - 1,23 (m, 3 H), 1,81 - 2,12 (m, 6 H), 2,51 - 2,77 (m, 7 H), 2,95 - 3,08 (m, 2 H), 3,41 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 4,24 - 4,40 (m, 4 H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 6,65 - 6,75 (m, 2 H), 6,92 - 7,01 (m, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 3 H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 8,00 - 8,11 (m, 4 H), 8,63 (s, 1 H), 8,79 - 8,85

(m, 1 H), 9,04 - 9,12 (m, 1 H), 10,68 - 10,88 (m, 2 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 746,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

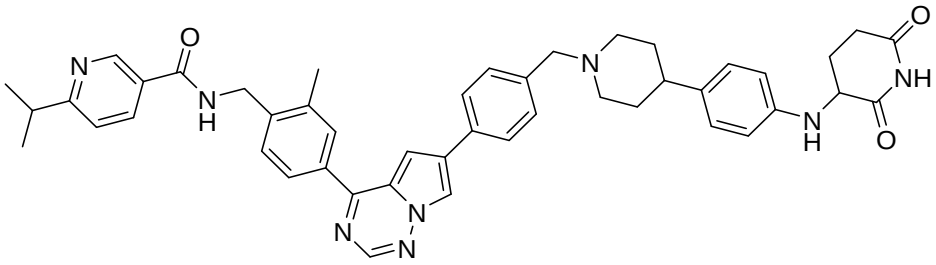
El Ejemplo 68 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4- metil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 - 10,73 (m, 1H), 10,54 - 10,39 (m, 1H), 9,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 4H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,76 - 7,63 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,74 - 6,59 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,38 - 4,26 (m, 3H), 3,09 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,67 (m, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,09 (dd, *J* = 4,5, 11,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 5H). LC-MS (ES^+): *m/z* 732,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

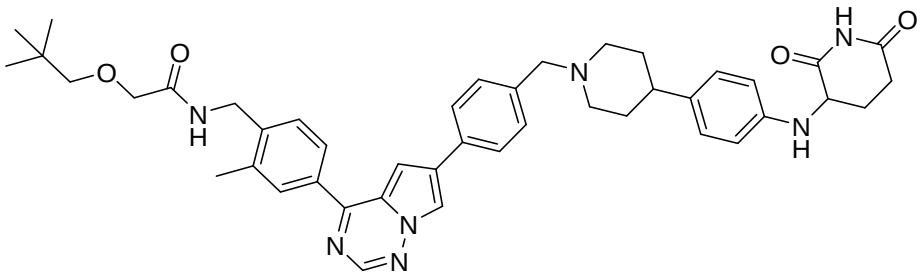
El Ejemplo 69 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-6-isopropil- piridina-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,25 - 10,36 (m, 1H), 9,26 - 9,15 (m, 1H), 9,08 - 8,97 (m, 1H), 8,74 - 8,67 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 6,69 - 6,49 (m, 2H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 2H), 4,38 - 4,17 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 5H), 2,78 (s, 4H), 2,66 - 2,60 (m, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 7H). LC-MS (ES^+): *m/z* 761,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

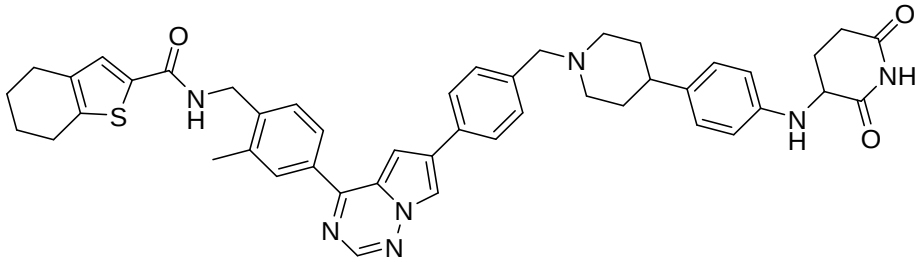
El Ejemplo 70 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



2-(2,2-dimetilpropoxi)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]acetamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,83 - 10,76 (m, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 1H), 8,15 (t, *J* = 6,0 Hz,1H), 8,09 - 8,03 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,73 - 6,62 (m,2H), 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,18 (s, 2H),3,09 - 2,94 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 2,00- 1,80 (m, 4H), 0,92 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 742,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 71

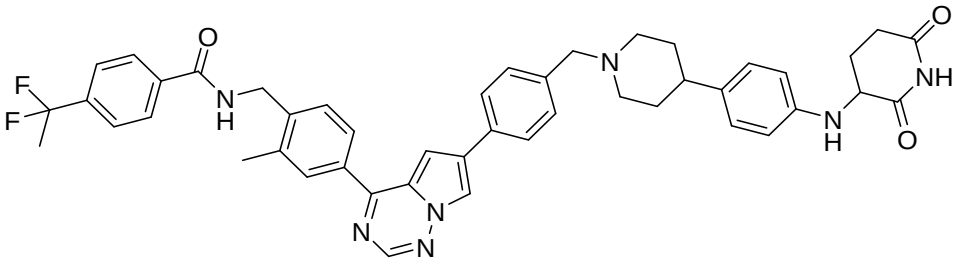
El Ejemplo 71 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,82 - 10,78 (m, 1H), 10,52 - 10,34 (m, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,6 Hz,1H), 8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,08 - 8,07 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,29(dd, *J* = 4,8. 11,6 Hz, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 3H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,62 - 2,56(m, 4H), 2,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 5H), 1,83 - 1,71 (m, 5H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 778,7 [M+H]$^+$.

Ejemplo 72

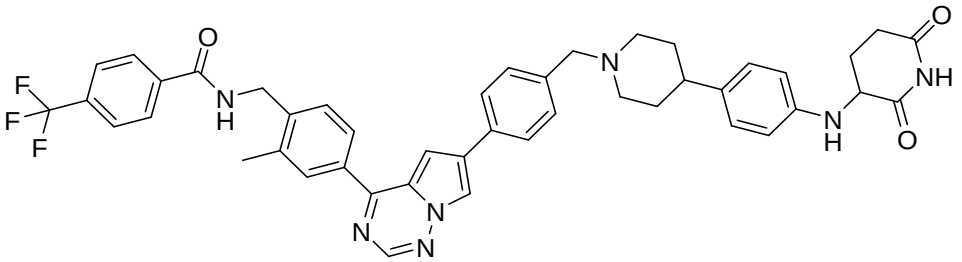
El Ejemplo 72 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



4-(1,1-difluoroetil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,33 - 9,19 (m, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 - 7,98 (m, 6H), 7,75 - 7,64 (m, 5H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 - 6,58 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 3H), 3,29 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,12 - 1,78 (m, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 782,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 73

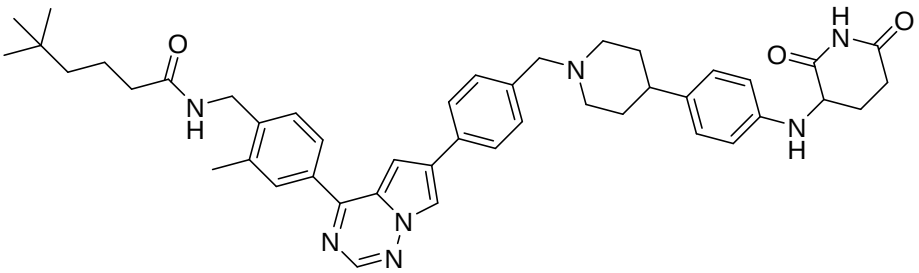
El Ejemplo 73 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4-(trifluorometil)benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 - 10,75 (m, 1H), 9,43 - 9,30 (m, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,10 - 8,00 (m, 4H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 - 6,64 (m, 1H), 6,75 - 6,56 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 3H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,54 (br s, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,79 (m, 5H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 786,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 74

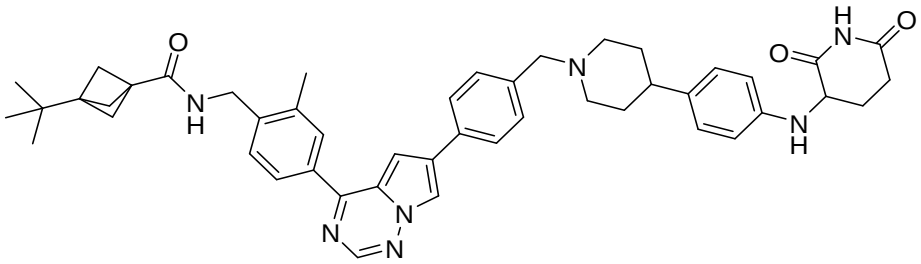
El Ejemplo 74 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5,5-dimetil-hexanamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,79 (s, 1H), 10,75 - 10,56 (m, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 5H), 3,41 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,10 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,92 - 1,81 (m, 3H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,21 - 1,09 (m, 2H), 0,86 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 740,5 [M+H]$^+$.

Ejemplo 75

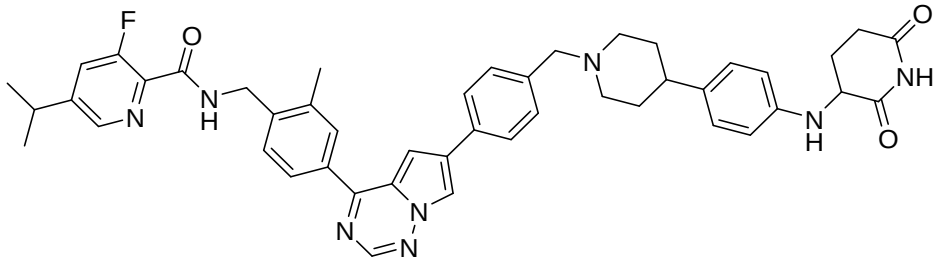
El Ejemplo 75 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



3-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,82 - 10,75 (m, 1H), 10,16 - 10,04 (m, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 4,28 (d, *J* = 4,8. 11,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,82 (m, 5H), 1,43 - 1,03 (m, 1H), 0,85 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 764,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 76

El Ejemplo 76 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61

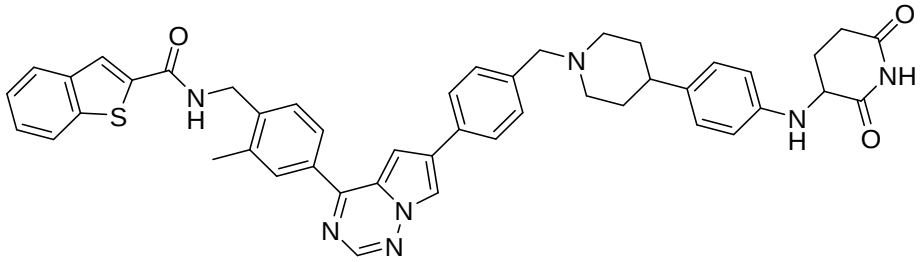


N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil] -3-fluoro-5-isopropil-piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,94 - 10,79 (m, 1H), 9,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,91 - 8,79 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 -

7,97 (m, 4H), 7,80 (dd, *J* = 1,4, 12,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,86 - 6,66 (m, 2H), 4,77 - 4,47 (m, 2H), 4,44 - 4,23 (m, 3H), 3,42 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,21 - 2,96 (m, 3H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,90 (br d, *J* = 12,3 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 779,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 77

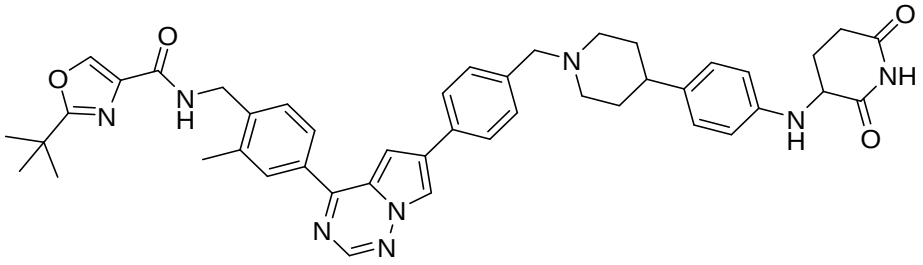
El Ejemplo 77 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzotiofeno-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,18 - 10,36 (m, 1H), 9,48 - 9,27 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 3H), 8,00 - 7,86 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,5 Hz, 7H), 2,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 3H), 1,73 - 1,54 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 774,5 [M+H]$^+$.

Ejemplo 78

El Ejemplo 78 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61

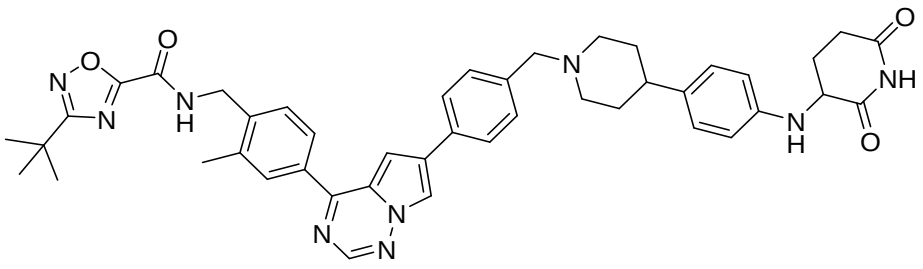


2-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]oxazol-4-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,83 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 3,42 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 1,89 (d, *J* = 12,3 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z*

765,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

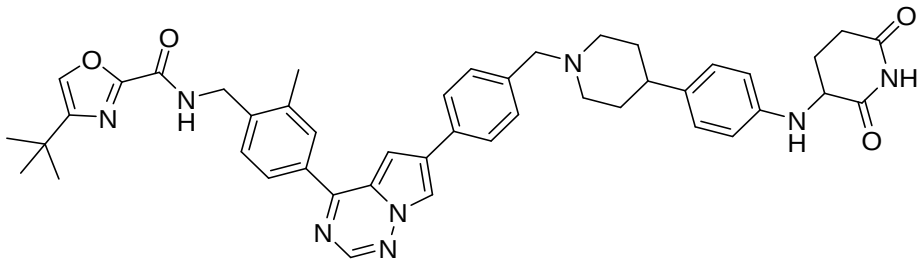
El Ejemplo 79 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



3-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,51 (br s, 3H), 2,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,15 - 1,77 (m, 5H), 1,72 - 1,54 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

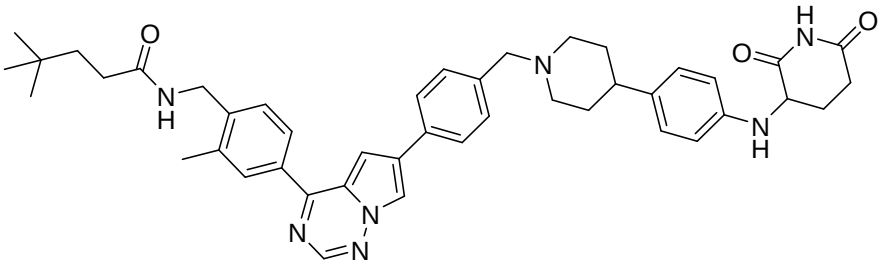
El Ejemplo 80 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



4-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]oxazol-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,82 - 10,74 (m, 1H), 9,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 4H), 1,28 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 780,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

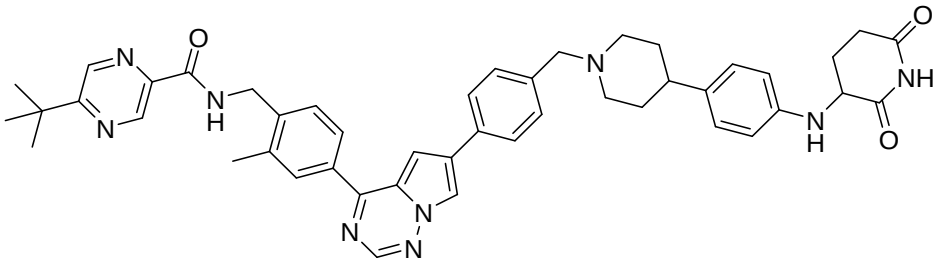
El Ejemplo 81 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-4,4-dimetil-pentanamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,83 - 10,70 (m, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06 -8,01 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H),6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (s,2H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,13 -1,98 (m, 3H), 1,63 - 1,62 (m, 1H), 1,73 - 1,53 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 0,88 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 726,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 82

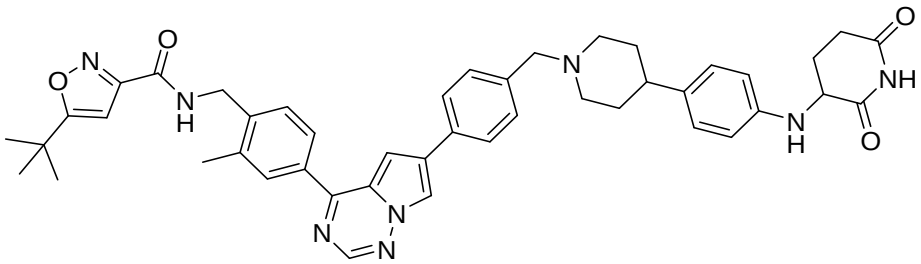
El Ejemplo 82 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirazina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 9,48 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 9,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,15 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,54 (m, 3H), 2,42 - 2,24 (m, 3H), 2,15 - 1,97 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,41 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 776,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 83

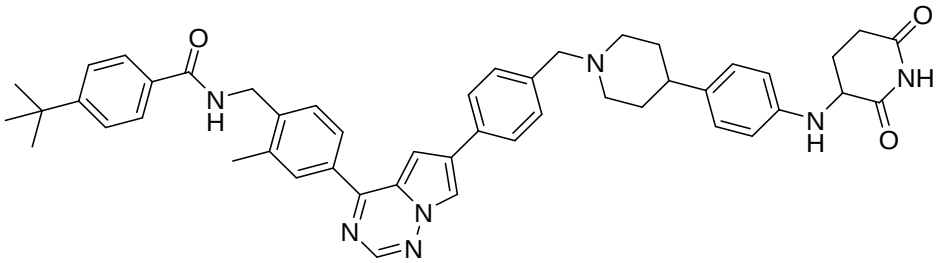
El Ejemplo 83 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]isooxazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 3H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,25 (ddd, *J* = 5,2, 6,8. 11,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,92 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,51 (m, 4H), 1,35 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 765,1 [M+H]$^+$.

Ejemplo 84

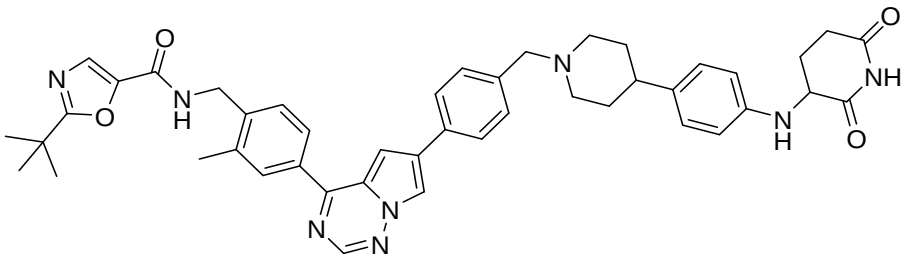
El Ejemplo 84 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



4-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]benzamida. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,80 - 10,76 (m, 1H), 10,30 - 10,22 (m, 1H), 9,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,06 - 8,05 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 4,8. 11,2 Hz, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,78 - 2,57 (m, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 5H), 1,31 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 774,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 85

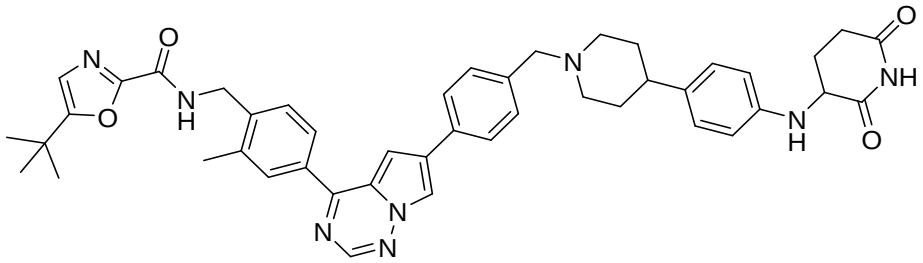
El Ejemplo 85 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



2-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]oxazol-5-carboxamida. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,75 (s, 1H), 9,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,51 (m, 4H), 1,37 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 765,6 [M+H]$^+$.

Ejemplo 86

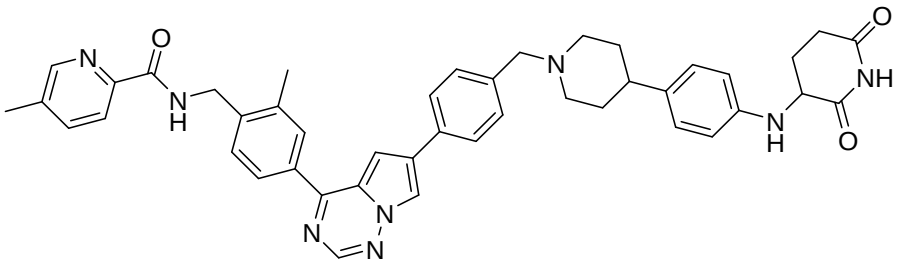
El Ejemplo 86 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]oxazol-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,49 (br s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,86 (td, *J* = 12,2, 16,7 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 4H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,32 (s, 10H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 0,95 - 0,78 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 765,2 [M+H]$^+$.

Ejemplo 87

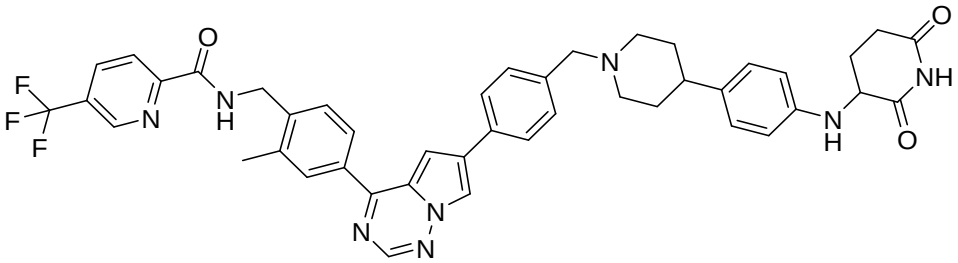
El Ejemplo 87 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-metil-piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,76 (s, 1H), 9,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 4H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 733,2 [M+H]$^+$.

Ejemplo 88

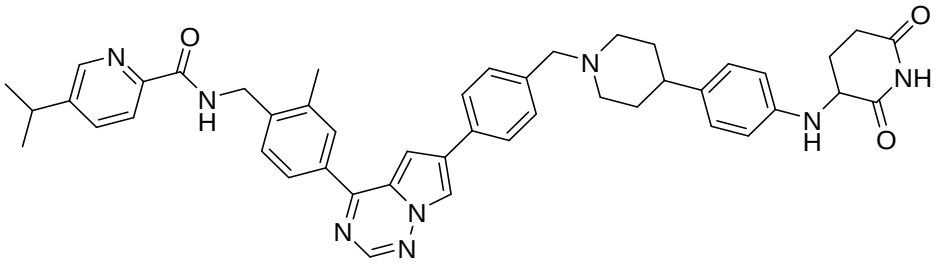
El Ejemplo 88 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 3H), 2,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 787,1 [M+H]$^+$.

Ejemplo 89

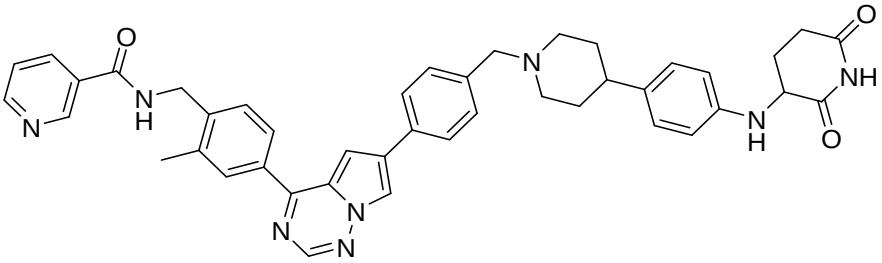
El Ejemplo 89 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-isopropil- piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,39 - 9,29 (m, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 3H), 7,93 - 7,85 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,82 - 2,64 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,16 - 1,95 (m, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,50 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 761,2 [M+H]$^+$.

Ejemplo 90

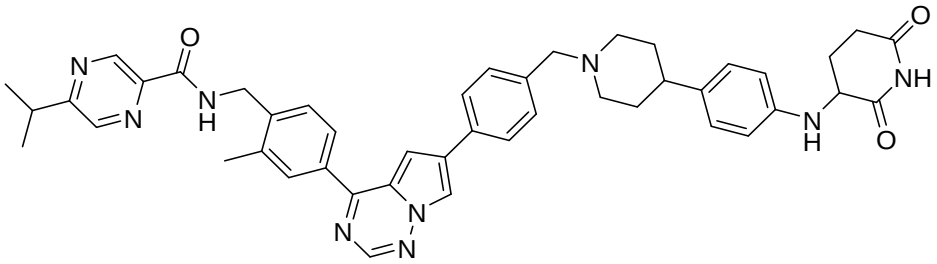
El Ejemplo 90 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]piridina-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,77 (s, 1H), 9,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,77 - 8,73 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 2H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,73 - 1,55 (m, 5H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 719,6 [M+H]$^+$.

Ejemplo 91

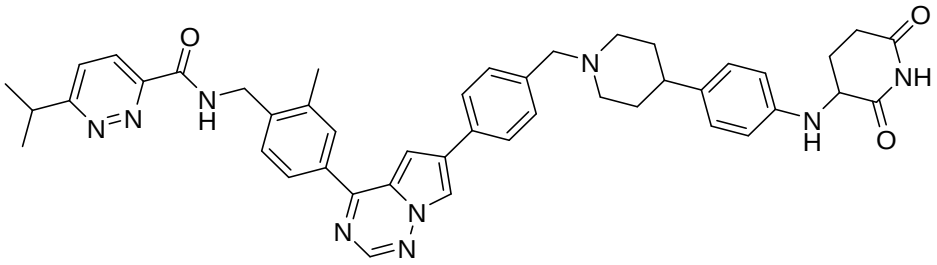
El Ejemplo 91 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-isopropil-pirazina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 - 10,68 (m, 1H), 9,48 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 9,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,1, 9,7 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,58 (td, *J* = 4,2, 17,6 Hz, 1H), 2,50 - 2,48 (m, 3H), 2,34 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 3H), 1,87 (t, *J* = 4,5, 12,0 Hz, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 762,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

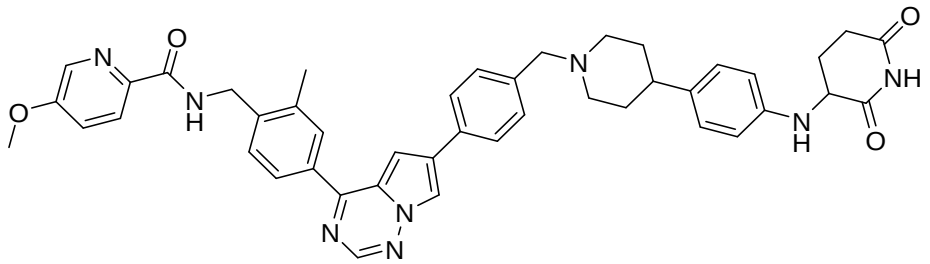
El Ejemplo 92 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-6-isopropil-piridazina-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 9,84 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 3H), 7,61 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J*=6,2 Hz, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,91 (d, *J*=10,0 Hz, 2H), 2,81 - 2,58 (m, 1H), 2,81 - 2,58 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 4H), 1,85 (dt, *J*=7,6, 12,2 Hz, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 4H), 1,36 (d, *J*=7,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 762,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

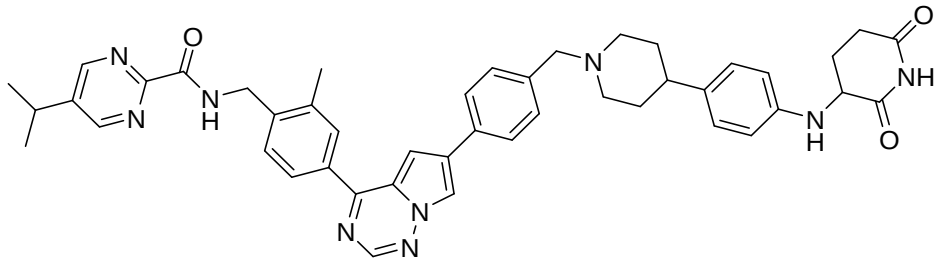
El Ejemplo 93 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-metoxi-piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,76 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,8. 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 749,6 [M+H]$^+$.

Ejemplo 94

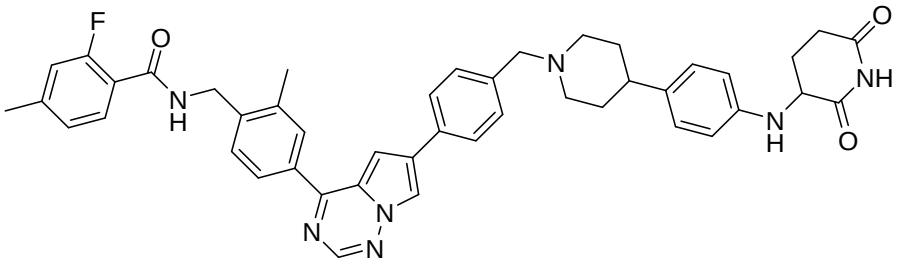
El Ejemplo 94 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-isopropil-pirimidina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 9,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,52 (br s, 4H), 3,09 (td, *J* = 6,8. 13,7 Hz, 2H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 762,7 [M+H]$^+$.

Ejemplo 95

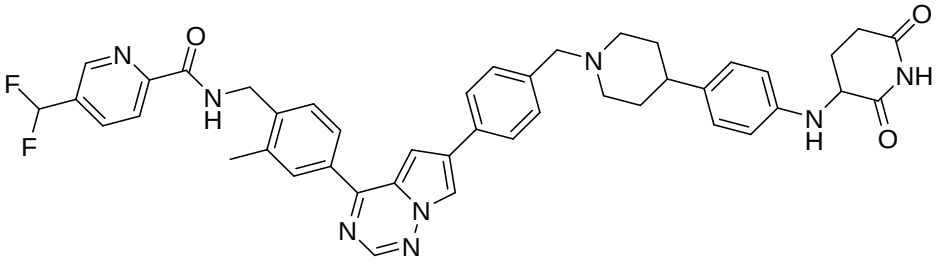
El Ejemplo 95 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-2-fluoro-4-metil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 - 10,71 (m, 1H), 8,85 - 8,77 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz,1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,18 - 7,11(m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,29 - 4,21 (m,1H), 3,51 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H),1,73 - 1,57 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 750,3 [M+H]$^+$.

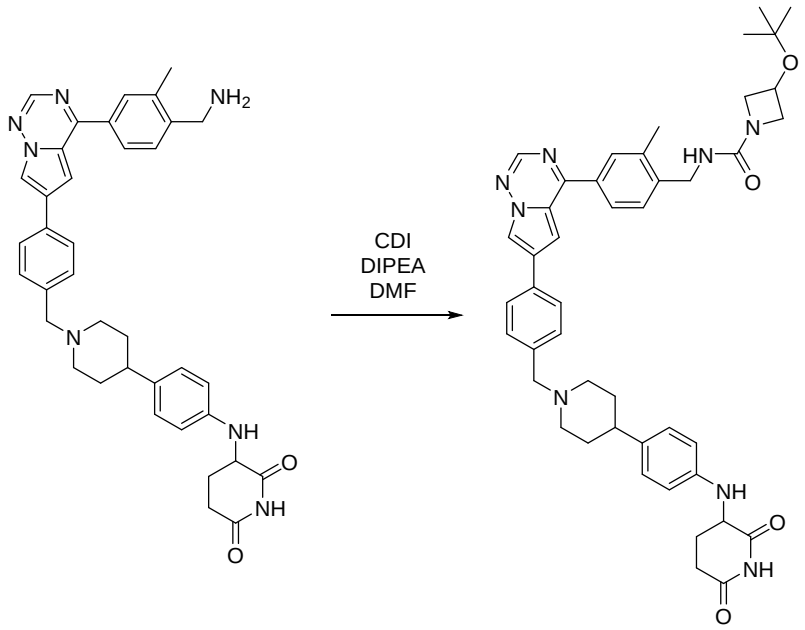
Ejemplo 96

El Ejemplo 96 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 61



5-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]piridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,78 (s, 1H), 9,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,49 - 2,49 (m, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,73 - 1,53 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 769,6 [M+H]$^+$.

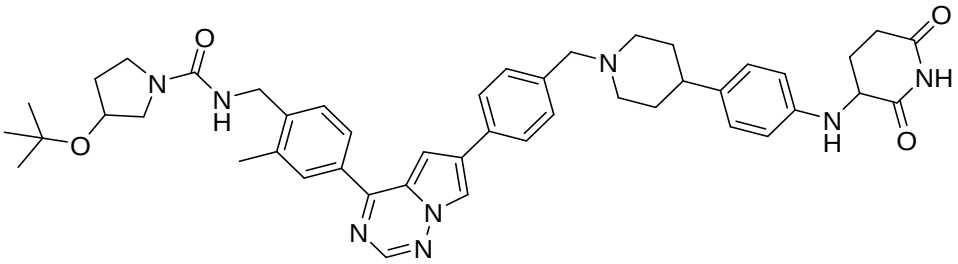
Ejemplo 97. **Síntesis de 3-terc-butoxi-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]azetidina-1-carboxamida**



A una solución de 3-((4-(1-(4-(4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (80 mg, 130,35 µmol) en DMF (0,8 mL) se le agregó di(imidazol-1-il)metanona (31,70 mg, 195,52 µmol) y DIPEA (50,54 mg, 391,04 µmol, 68,11 µL). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 0,5 horas. Luego se añadió 3-(terc-butoxi)azetidina (18,52 mg, 143,38 µmol) a la reacción, y se agitó durante 11,5 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. El producto se purificó mediante HPLC prep. El compuesto 3-(terc-butoxi)-N-(4-(6-(4-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)azetidina-1-carboxamida (17,81 mg, 22,35 µmol, 17,15 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (s, 9 H) 1,56 - 1,72 (m, 4 H) 1,85 (br dd, *J*=12,4, 4,63 Hz, 1 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,92 (br d, *J*=11,2 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,63 (dd, *J*=8,8. 5,2 Hz, 2 H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 4,28 (br d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 4,44 - 4,54 (m, 1 H) 5,63 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) 10,76 (br s, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 769,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 98

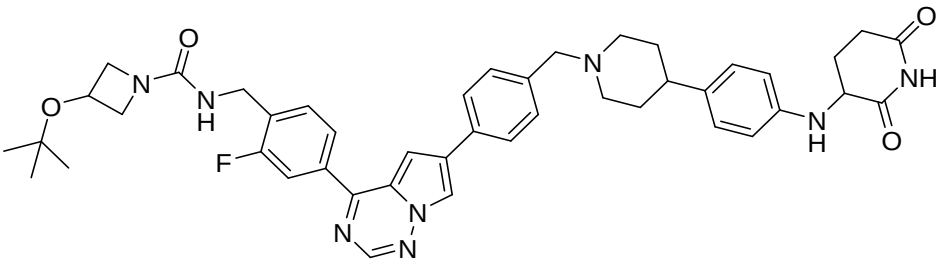
El Ejemplo 98 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 97



3-terc-butoxi-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]pirrolidina-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (s, 10 H) 1,52 - 1,65 (m, 1 H) 1,54 - 1,75 (m, 4 H) 1,85 (br dd, *J*=12,0, 4,4 Hz, 1 H) 1,96 - 2,15 (m, 4 H) 2,43 (s, 4 H) 2,52 - 2,81 (m, 4 H) 2,55 - 2,55 (m, 1 H) 2,92 (br d, *J*=11,2 Hz, 2 H) 3,06 (dd, *J*=10,4, 4,4 Hz, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 4,31 (br d, *J*=5,6 Hz, 4 H) 5,63 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 6,71 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,19 Hz, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 783,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

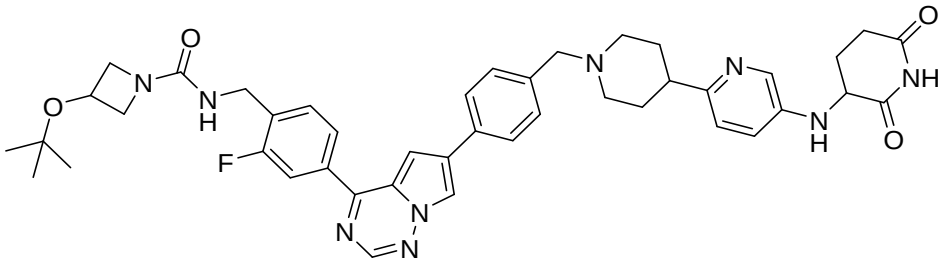
El Ejemplo 99 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 97



3-terc-butoxi-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidina-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,80 (s, 1H), 9,36 (brs, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,21-6,92 (m, 3H), 6,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,50-4,49 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 5H), 4,05 (t, *J* = 15,6 Hz, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 2,06-1,75 (m, 5 H), 1,13 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 773,54 $[M+H]^+$.

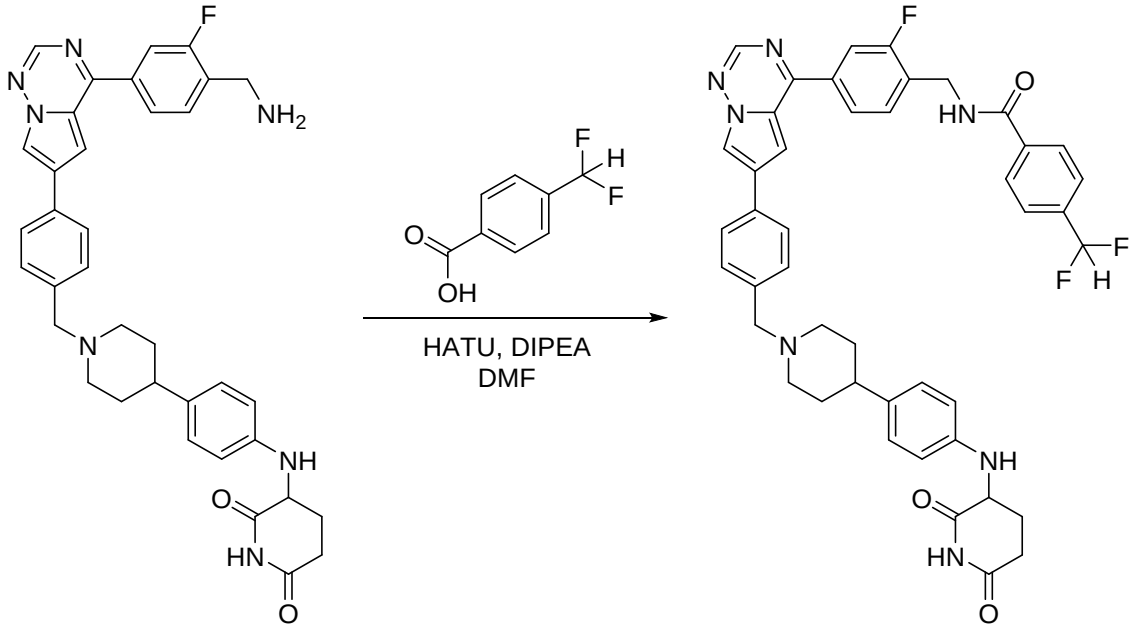
Ejemplo 100

El Ejemplo 100 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 97



3-terc-butoxi-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidina-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 8,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,40-6,95 (m, 3H), 4,47-4,34 (m, 6H), 4,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,90-2,71 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 3H), 1,96-1,89 (m, 3H), 1,13 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 772,26 [M-H]$^-$.

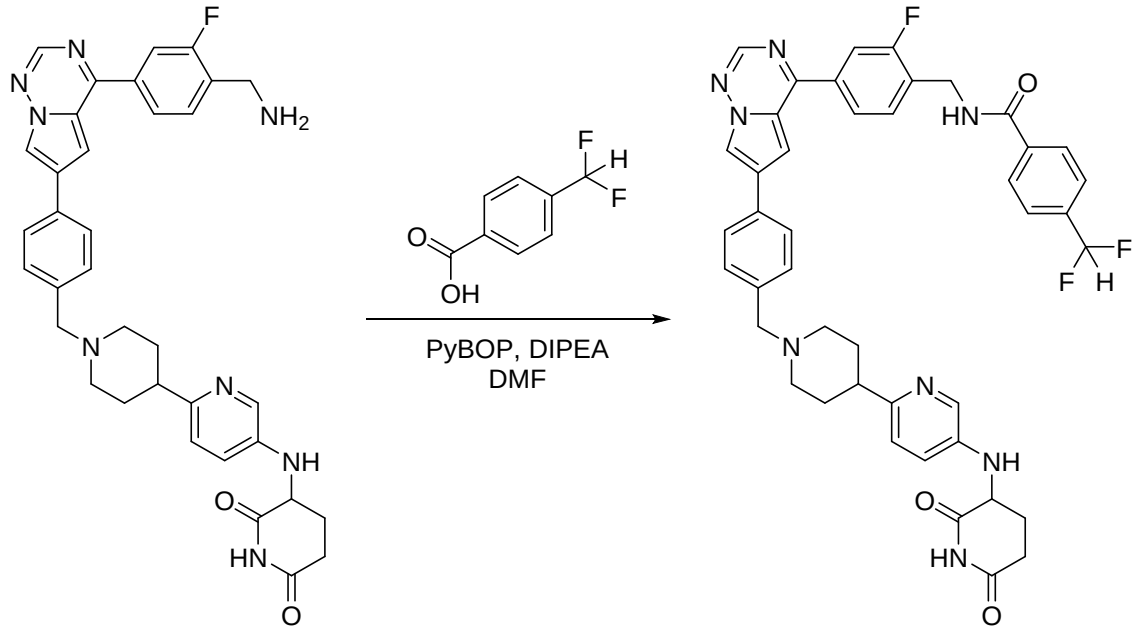
Ejemplo 101. **Síntesis de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]benzamida**



A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,1 g, 152,86 µmol) en DMF (2 mL) se le agregó DIPEA (118,54 mg, 917,19 µmol, 159,75 µL) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de ácido 4-(difluorometil)benzoico (39,47 mg, 229,30 µmol). Finalmente, se agregó HATU (145,31 mg, 382,16 µmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de ácido fórmico de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-

piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]benzamida (18,9 mg, 22,94 µmol, 15,01 % de rendimiento) como un sólido verde claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,11-8,06 (m, 3H), 7,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz,2H), 7,26-6,95 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H). LC-MS (ES$^-$): m/z 772,16 [M-H]$^-$.

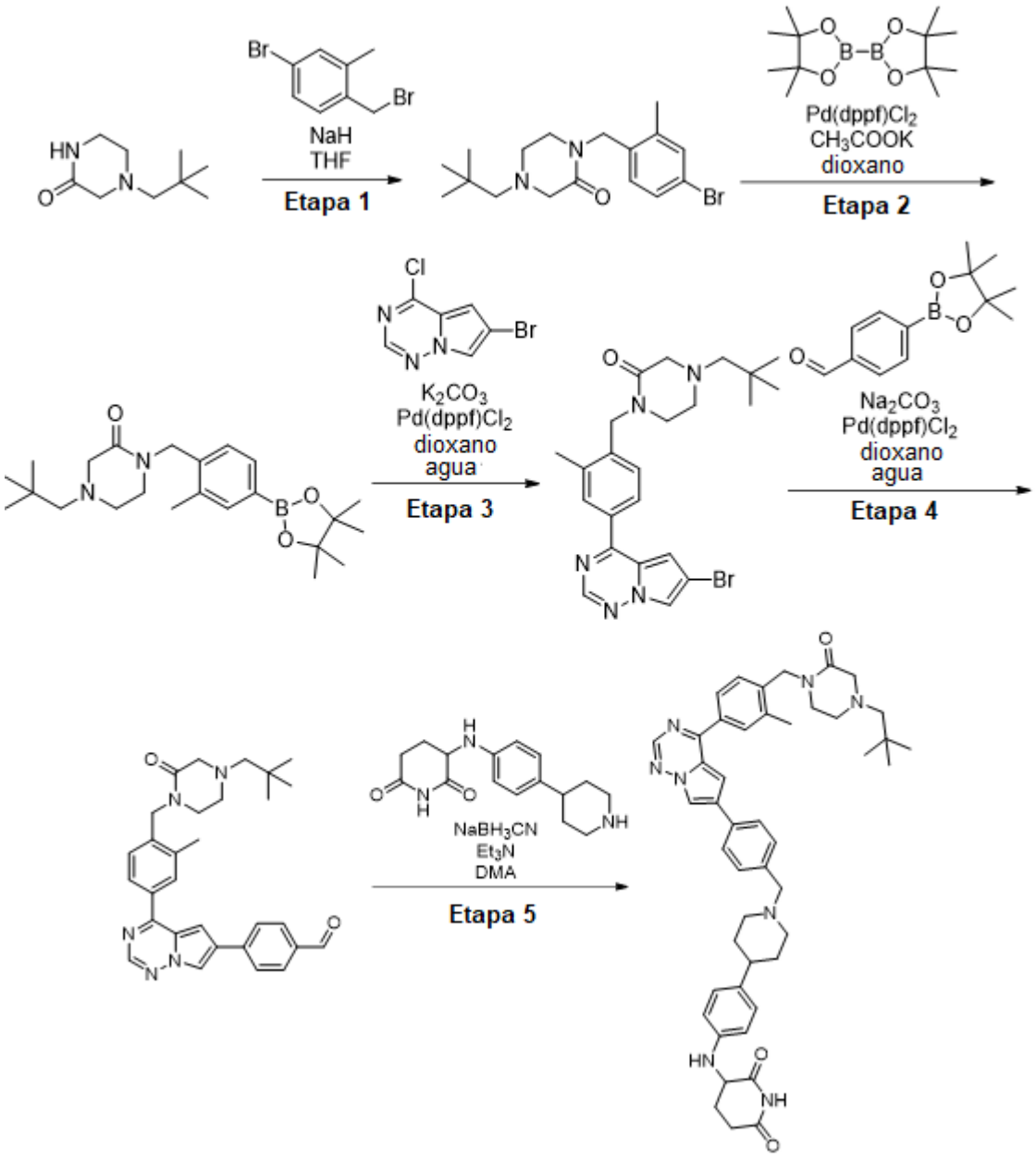
Ejemplo 102. **Síntesis de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]benzamida**



A una solución de sal de HCl 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (0,1 g, 152,63 µmol) y ácido 4-(difluorometil)benzoico (39,41 mg, 228,95 µmol) en DMF (3 mL), se agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (118,36 mg, 915,80 µmol, 159,52 µL) y se agitó durante 5 minutos a 0 ºC. Se agregó N,N,N',N'-tetrametil-1-(3-oxido-2,3-dihidrotriazolo[4,5-b]piridin-3-io-1-il)metanodiamina;hexafluorofosfato (116,69 mg, 305,27 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto gomoso se purificó con HPLC prep con el uso de un amortiguador de TFA para proporcionar sal de TFA de 4-(difluorometil)-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]metil]feni]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2-fluoro-fenil]metil]benzamida (21,5 mg, 23,90 µmol, 15,66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,35

(t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 5H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,44 (bs, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,21-2,96 (m, 3H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 6H). LC-MS (ES^-): *m/z* 771,12 [M-H]$^-$.

Ejemplo 103. Síntesis de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-[[4-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-piperazin-1-il]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-metil-benceno (744,19 mg, 2,82 mmol) en THF (12

mL) se le agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 84,57 mg, 3,52 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se agregó 4-(2,2-dimetilpropil)piperazin-2-ona (400 mg, 2,35 mmol) a la mezcla, y se agitó a 25 ºC durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mLx3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 1-[(4-bromo-2-metil-fenil)metil]-4-(2,2-dimetilpropil)piperazin-2-ona (478 mg, 1,35 mmol, 57,59 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,11 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 0,85 (s, 9H).

Etapa 2:

A una solución de 1-(4-bromo-2-metilbencil)-4-neopentilpiperazin-2-ona (450 mg, 1,27 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (388,13 mg, 1,53 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó acetato de potasio (375,02 mg, 3,82 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (27,96 mg, 38,21 µmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 horas. La reacción se controló por LC-MS. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mLx3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo **=** 50/1 a 20/1). El compuesto 1-(2-methyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-neopentilpiperazin-2-one (448 mg, 87,85 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 401,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 1-(2-methyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-neopentilpiperazin-2-ona (448 mg, 1,12 mmol) , 6-bromo-4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (260,13 mg, 1,12 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (81,88 mg, 111,90 µmol), carbonato de potasio, anhidro (309,30 mg, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. La reacción se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el dioxano, se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl saturada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=3:1). Se obtuvo el compuesto 1-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-4-neopentilpiperazin-2-ona (382 mg, 812,07 µmol, 72,57 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,52 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,88 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,23 (br

s, 2H), 2,81 (br s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (br d, *J* = 15,4Hz, 2H), 1,26 (s, 3H), 0,94 (br s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 472 $[M+H]^+$.

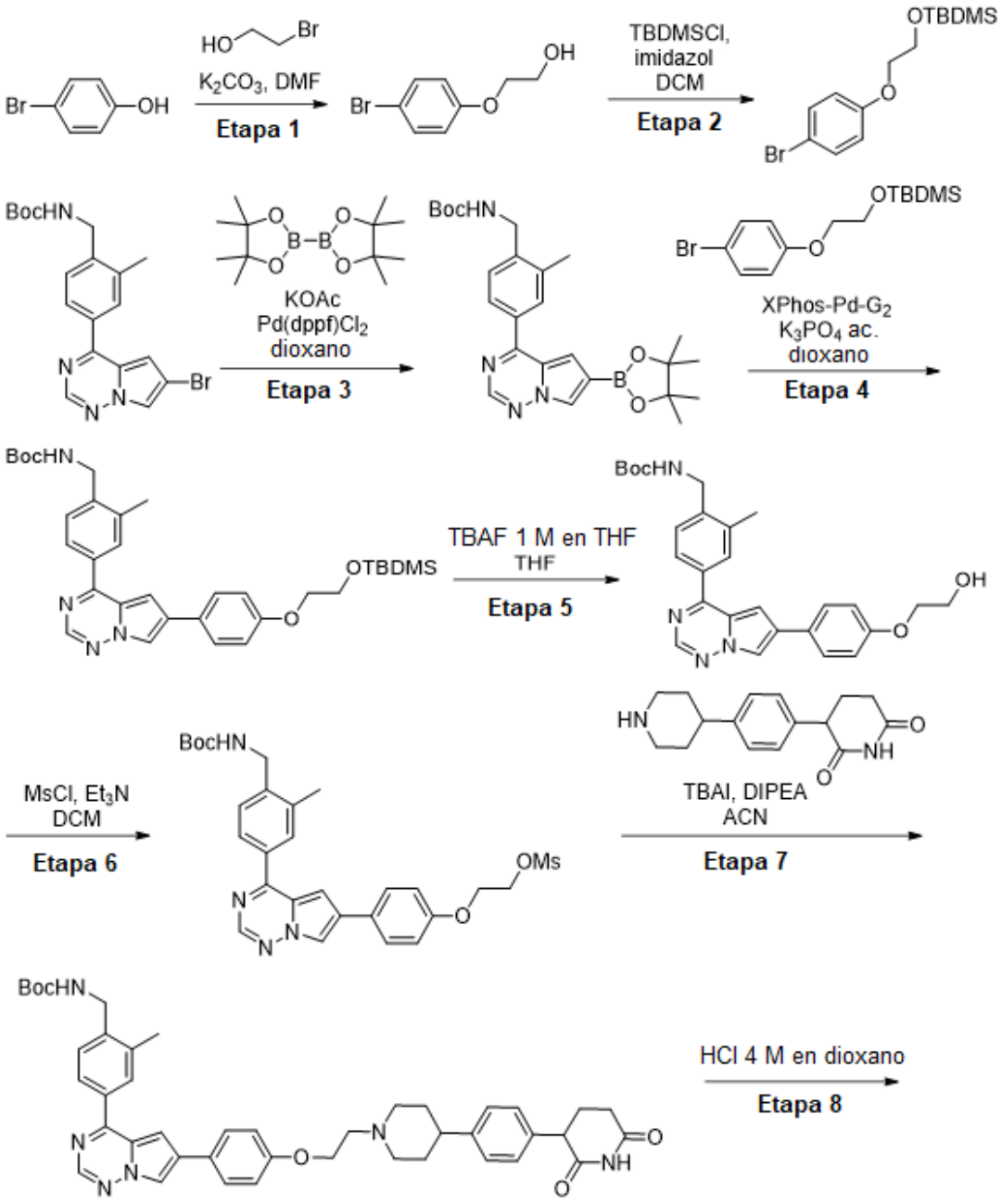
Etapa 4:

A una solución de 1-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-4-neopentilpiperazin-2-ona (300 mg, 637,75 µmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (162,81 mg, 701,52 µmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2,5 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (23,33 mg, 31,89 µmol), carbonato de calcio (67,59 mg, 637,75 µmol) y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La reacción se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para retirar el dioxano. se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl saturada (10 mL) , y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica combinadas se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1). El compuesto 4-(4-(3-metil-4-((4-neopentil-2-oxopiperazin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)benzaldehído (228 mg, 460,04 µmol, 72,13 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,88(d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 2,81 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H),2,47 (s, 3H), 2,21 - 2,18 (m, 2H), 0,93 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 496,2 $[M+H]^+$.

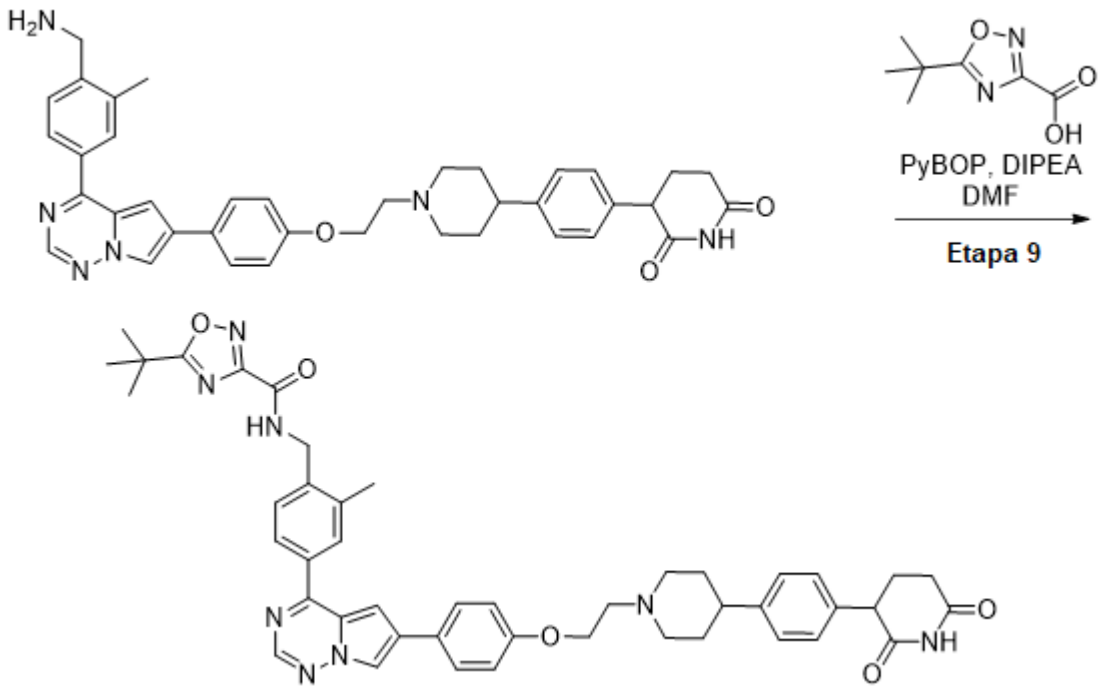
Etapa 5:

A una solución de 4-(4-(3-metil-4-((4-neopentil-2-oxopiperazin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)benzaldehído (60 mg, 121,06 µmol) se le agregó 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (41,75 mg, 145,27 µmol), y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 hora. Luego, se agregó cianoborohidruro de sodio (76,08 mg, 1,21 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La reacción se controló por LC-MS. El residuo se purificó mediante HPLC prep de fase inversa (C18. HCl al 0,05 % en agua/MeCN). Se obtuvo el compuesto sal de 2HCl de 3-((4-(1-(4-(4-(3-metil-4-((4-neopentil-2-oxopiperazin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-yl)phenyl)amino)piperidine-2,6-dione (24,88 mg, 29,38 µmol, 24,27 % de rendimiento) como una goma verde. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,81 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 4H), 7,77 - 7,66 (m,3H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,72 (br d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 3H),4,04 (br s, 2H), 3,74 (br dd, *J* = 1,7, 3,7 Hz, 2H), 3,42 (br d, *J* = 11,1 Hz, 4H), 3,15 (br s, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,78 - 2,62(m, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 3H), 1,12 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 767,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoxy]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida


HO
Br
K_2CO_3, DMF
Etapa 1
TBDMSCl,
imidazol
DCM
Etapa 2
OTBDMS
BocHN
KOAc
$Pd(dppf)Cl_2$
dioxano
Etapa 3
XPhos-Pd-G_2
K_3PO_4 ac.
dioxano
Etapa 4
TBAF 1 M en THF
THF
Etapa 5
MsCl, Et_3N
DCM
Etapa 6
TBAI, DIPEA
ACN
Etapa 7
HCl 4 M en dioxano
Etapa 8

5



Etapa 1:

Se agregó carbonato de potasio, anhidro, 99 % (23,97 g, 173,40 mmol) a una solución de 4-bromofenol (15 g, 86,70 mmol) y 2-bromoetanol (21,67 g, 173,40 mmol) en DMF (100 mL) a 27 ºC bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar 2-(4-bromofenoxi)etanol (10 g, 45,96 mmol, 53,00 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 217,29 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-(4-bromofenoxi)etanol (9 g, 41,46 mmol) en DCM (100 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón, se le agregaron imidazol (8,47 g, 124,39 mmol) y terc-butil-cloro-dimetil-silano (6,25 g, 41,46 mmol, 7,72 mL), y la reacción se agitó a 0 ºC durante 5 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. A una solución acuosa de $NaHCO_3$ se le agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-10 % en éter de pet) para proporcionar 2-(4-bromofenoxi)etoxi-terc-butil-dimetil-silano (6,5 g, 19,45 mmol, 46,91 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-736 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapa 3:

A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,98 mmol) en dioxano (50 mL) purgada con argón, se le agregaron acetato de potasio (3,53 g, 35,95 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,65 g, 14,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, luego de lo cual se agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (876,72 mg, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 16 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. El residuo se inactivó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 8,61 mmol, 71,89 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 465,39 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 2-(4-bromofenoxi)etoxi-terc-butil-dimetil-silano (1,5 g, 4,53 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (4 mL) purgada con argón, se le agregaron N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,31 g, 4,98 mmol) y fosfato de potasio (961,00 mg, 4,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego de lo cual se agregó XPhos-Pd-G2 (785,79 g, 4,53 mmol), y la reacción se agitó a 90 ºC durante 16 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. El residuo se inactivó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,2 g, 3,02 mmol, 66,62 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 589,45 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,2 g, 3,74 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C en una atmósfera de argón, se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (976,91 mg, 3,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. El residuo se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para proporcionar N-[[4-[6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,2 g, 2,29 mmol, 61,38 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 475,45 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,21 g, 2,55 mmol) en DCM (20 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón, se agregaron trietilamina (1,03 g, 10,19 mmol, 1,42 mL) y cloruro de metanosulfonilo (291,82 mg, 2,55 mmol, 197,18 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. El residuo se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para proporcionar metanosulfonato de 2-[4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenoxi]etilo (1,2 g, 1,96 mmol, 77,12 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 553,36 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A la solución agitada de metanosulfonato de 2-[4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenoxi]etilo (0,300 g, 542,85 µmol) y sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (419,47 mg, 1,09 mmol) en MeCN (10 mL) se le agregó DIPEA (701,58 mg, 5,43 mmol, 945,52 µL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de agregar yoduro de tetrabutilamonio (200,51 mg 542,85 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 12 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio, se filtró y el residuo se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 15-20 % en éter de pet) para proporcionar el producto N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]meti]carbamato de terc-butilo (0,350 g, 460,17 µmol, 84,77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 729,62 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,150 g, 205,80 µmol) en DCM (2 mL) a 0 ºC bajo atmósfera de argón. Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se lavó con éter para

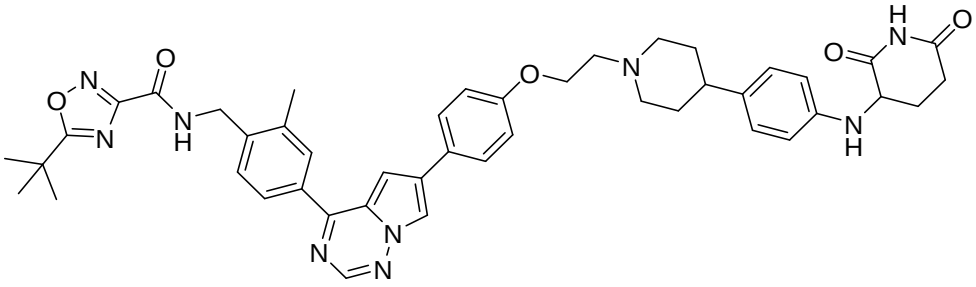
proporcionar el producto final 3-(4-(1-(2-(4-(4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)fenoxi)etil)piperidin-4-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0,150 g, 87,46 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 629,35 $[M+H]^+$.

Etapa 9:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenoxi]etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,150 g, 225,49 µmol) en DMF (2 mL) se le agregó (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (99,27 mg, 563,72 µmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 ºC. Luego, se agregaron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (291,43 mg, 2,25 mmol, 392,76 µL) y benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (234,69 mg, 450,98 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio para proporcionar el producto en bruto como un sólido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto final sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (30 mg, 33,09 µmol, 14,67 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,49 (bs, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,72-3,49 (m, 4H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 781,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

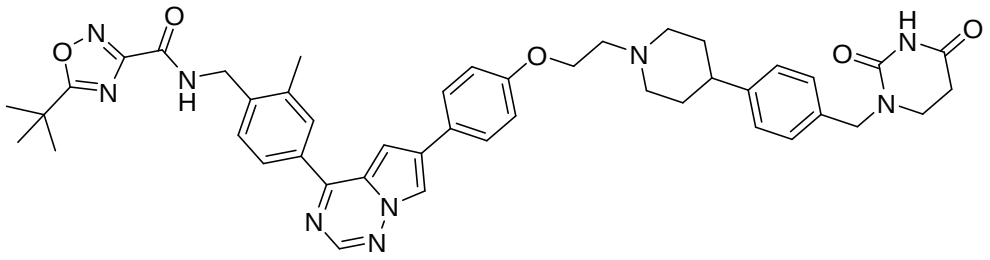
El Ejemplo 105 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 104



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H) 9,42 (bs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21-6,95 (m, 4H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,43 (bs, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,58 (bs, 4H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 3H), 2,25-1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 796,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

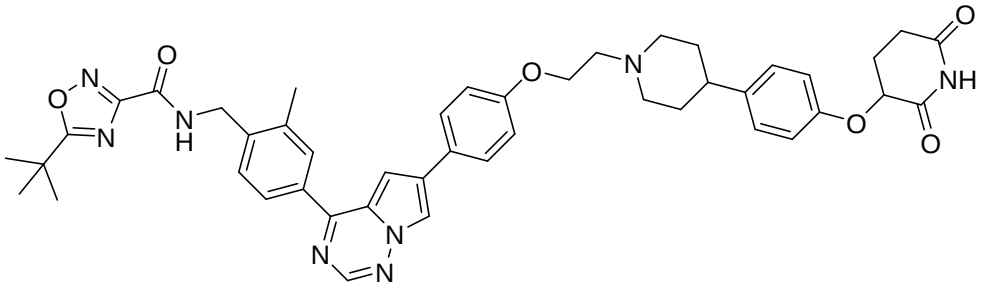
El Ejemplo 106 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 104



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)metil]fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,09-7,08 (m, 2H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (bs, 2H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,12 [M+H]$^+$.

Ejemplo 107

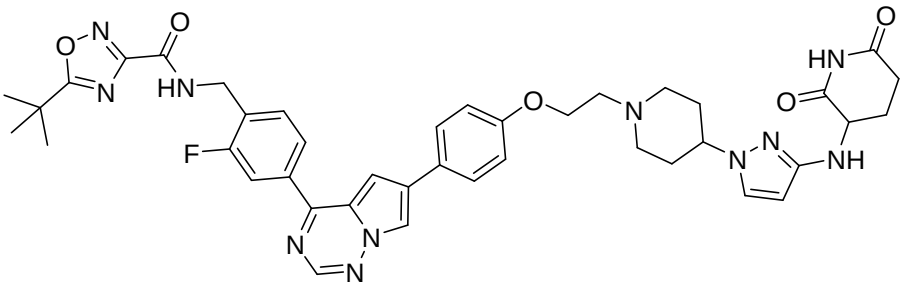
El Ejemplo 107 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 104



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,42 (bs, 1H), 8,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,43 (bs, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,58 (bs, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-188 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 797,13 [M+H]$^+$.

Ejemplo 108

El Ejemplo 108 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 104

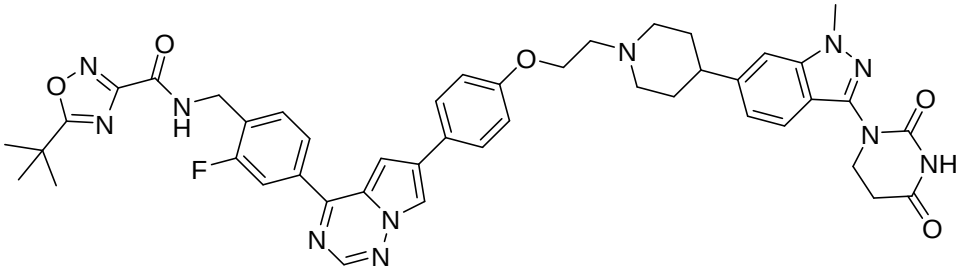


La síntesis comenzó con (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo en la etapa 3.

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,55 (bs, 1H), 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 5,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,42 (bs, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 5H), 2,0-1,90 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 788,18 [M-H]$^-$.

Ejemplo 109

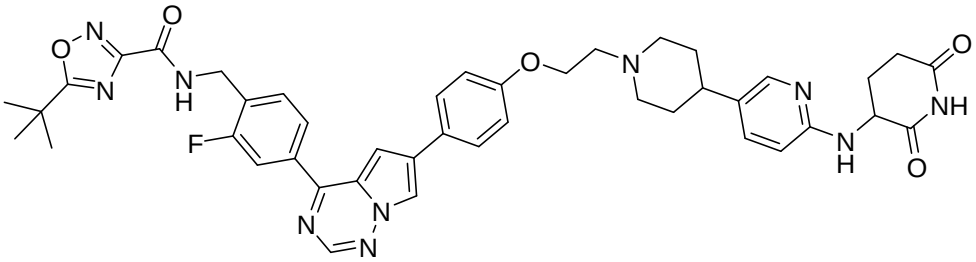
El Ejemplo 109 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 104



La síntesis comenzó con (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo en la etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,46 (bs, 2H), 3,99-3,90 (m, 7H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 838,19 [M-H]$^-$.

Ejemplo 110

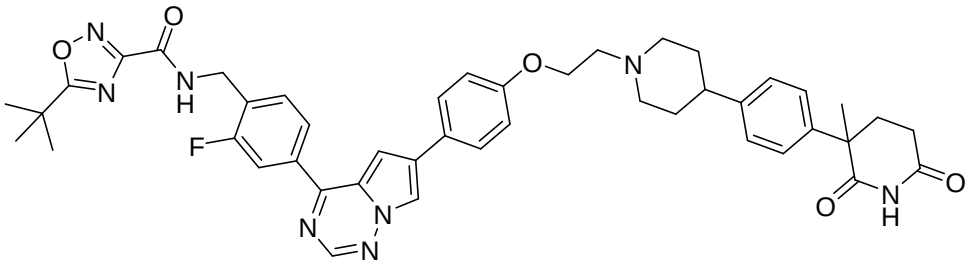
El Ejemplo 110 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 104, salvo por la síntesis que comenzó con (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato en la etapa 3.



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1-piperidil]etoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,46 (bs, 1H), 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,68 (bs, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,43-4,40 (m, 2H), 3,75-3,55 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 799,20 [M-H]$^-$.

Ejemplo 111

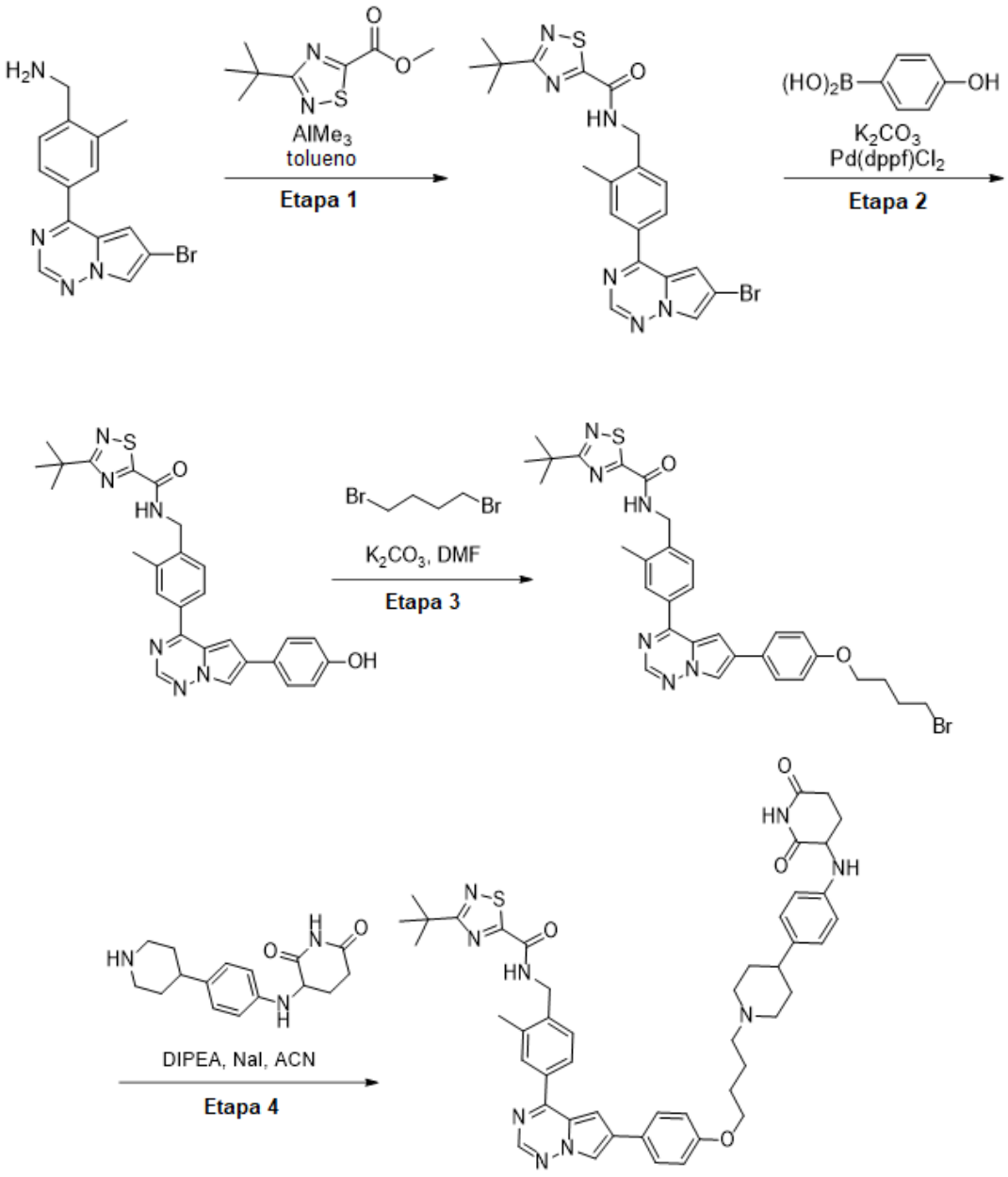
El Ejemplo 111 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 104



La síntesis comenzó con (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)carbamato de terc-butilo en la etapa 3.

5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[[4-[4-(3-metil -2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoxi]fenil] 2-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 -7,94 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,70 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,83 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,49-2,32 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 797,15 [M-H]$^-$.

Ejemplo 112. **Síntesis de 3-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida**



Etapa 1:

Se agregó una solución de [4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metanamina (1,5 g, 4,73 mmol) en tolueno (15 mL) a un tubo sellado a 0 ºC con agitación. Se agregó trimetilaluminio (681,80 mg, 9,46 mmol) en gotas, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de la adición de 3-terc-butil-1, 2, 4-tiadiazol-5-carboxilato de metilo (1,14 g, 5,67 mmol) en tolueno, la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 2 horas, y el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua (400 mL), y se extrajo con acetato de etilo (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), una solución de salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se

purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-10 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (1,5 g, 3,00 mmol, 63,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 485,17 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se agregó una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (1 g, 2,06 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)borónico (426,23 mg, 3,09 mmol) en dioxano (8 mL), agua (2 mL) y carbonato de potasio en gránulos (854,18 mg, 6,18 mmol) a un tubo sellado con agitación. La mezcla de reacción se purgó durante 2 minutos bajo atmósfera de argón y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (150,60 mg, 206,02 µmol). La reacción se purgó nuevamente con gas de argón durante 5 minutos y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Se agregó agua (800 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (700 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL), una solución de salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar 3-terc-butil-N-[[4-[6-(4-hidroxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (0,9 g, 1,46 mmol, 70,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 499,84 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 3-terc-butil-N-[[4-[6-(4-hidroxifenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (180 mg, 361,01 µmol) y 1,4-dibromobutano (77,95 mg, 361,01 µmol, 42,83 µL) en DMF (5 mL) se le agregó carbonato de potasio en gránulos (49,89 mg, 361,01 µmol) y se agitó a 70 ºC durante 16 horas. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con el uso de acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), una solución de salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-(4-bromobutoxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (60 mg, 91,86 µmol, 25,44 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 634,73 $[M+H]^+$.

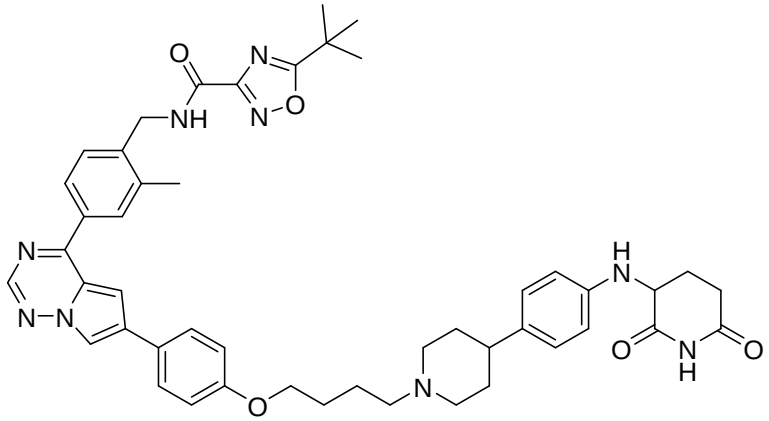
Etapa 4:

A una solución de N-[[4-[6-[4-(4-bromobutoxi)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamids (60 mg, 94,70 µmol) en ACN (3 mL) se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (122,39 mg, 946,97 µmol, 164,94 µL). Se agregaron yoduro de sodio (7,10 mg, 47,35 µmol) y sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (49,41 mg, 123,11 µmol)

a esta solución y se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La reacción se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para obtener sal de TFA de 3-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida (31 mg, 31,30 µmol, 33,05 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 840,44 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

El Ejemplo 113 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 112

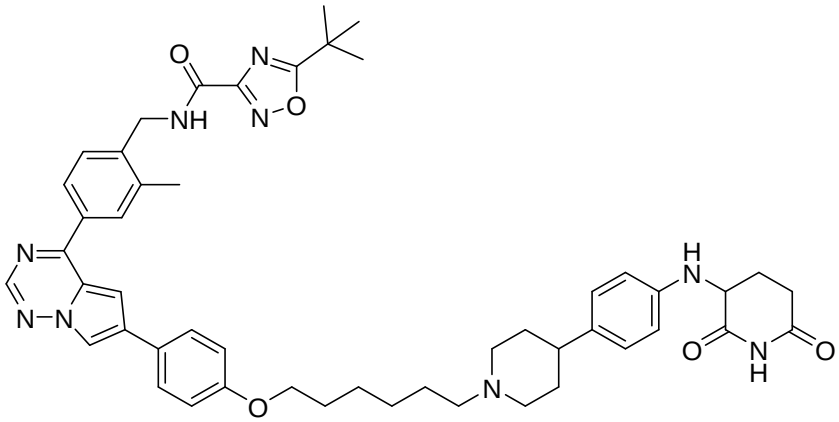


Para la etapa 2, se utilizó N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida en un lugar de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida.

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,03 (bs, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,09-4,08 (m, 2H), 3,57 (bs, 2H), 3,17 (bs, 2H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 9H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 824,44 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

El Ejemplo 114 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 112

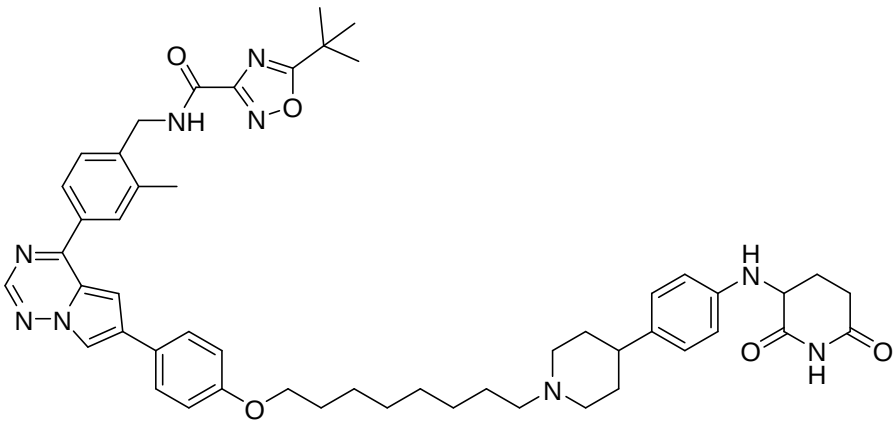


En la etapa 2, se utilizó N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida en un lugar de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida. En la etapa 3, se utilizó 1,6-dibromohexano en lugar de 1,4-dibromobutano.

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[6-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]hexoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 4H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,07-2,06 (m, 1H), 2,01-1,60 (m, 9H), 1,44 (m, 13H). LC-MS (ES$^+$): m/z 852,03 [M+H]$^+$.

Ejemplo 115

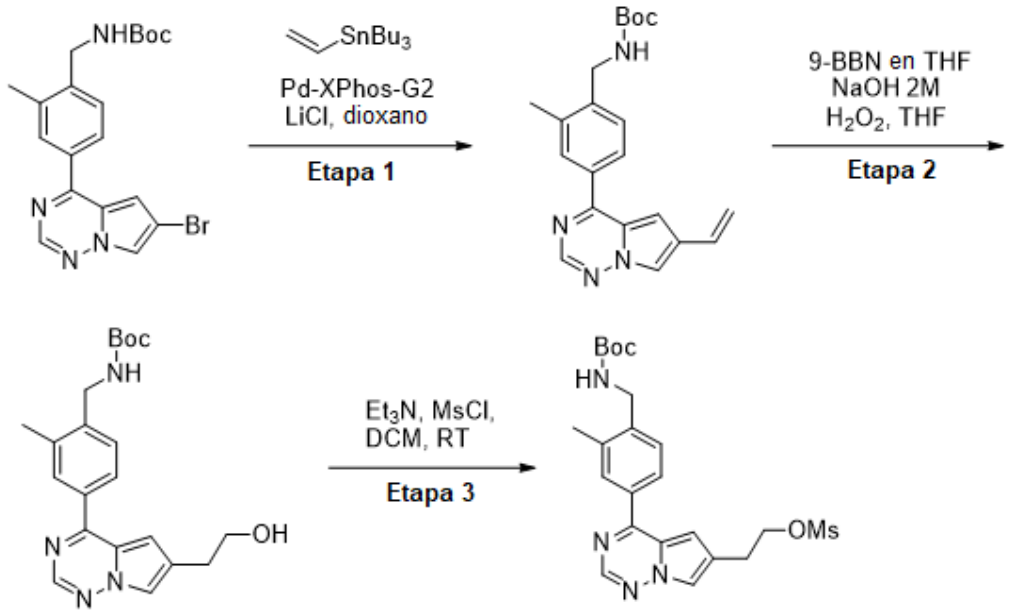
El Ejemplo 115 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 112



En la etapa 2, se utilizó N-(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida en un lugar de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-3-terc-butil-1,2,4-tiadiazol-5-carboxamida. En Etapa 3: se utilizó 1,8-dibromooctano en lugar de 1,4-dibromobutano.

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[8-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]octoxi]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,01 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,95-1,71 (m, 9H), 1,51-1,31 (m, 8H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 880,00 (2,58. [M+H]$^+$.

Síntesis de metanosulfonato de 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etilo



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 11,98 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) y THF (25 mL), tributil(vinil)estanano (27,80 g, 47,93 mmol) se le agregaron cloruro de litio anhidro (1,52 g, 35,95 mmol) y Pd-XPhos-G2 (941,77 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas y el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3) y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-40 % en éter de pet) para proporcionar N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (4,4 g, 11,86 mmol, 98,95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES$^+$): m/z 365,92 [M+H]$^+$.

Etapa 2:

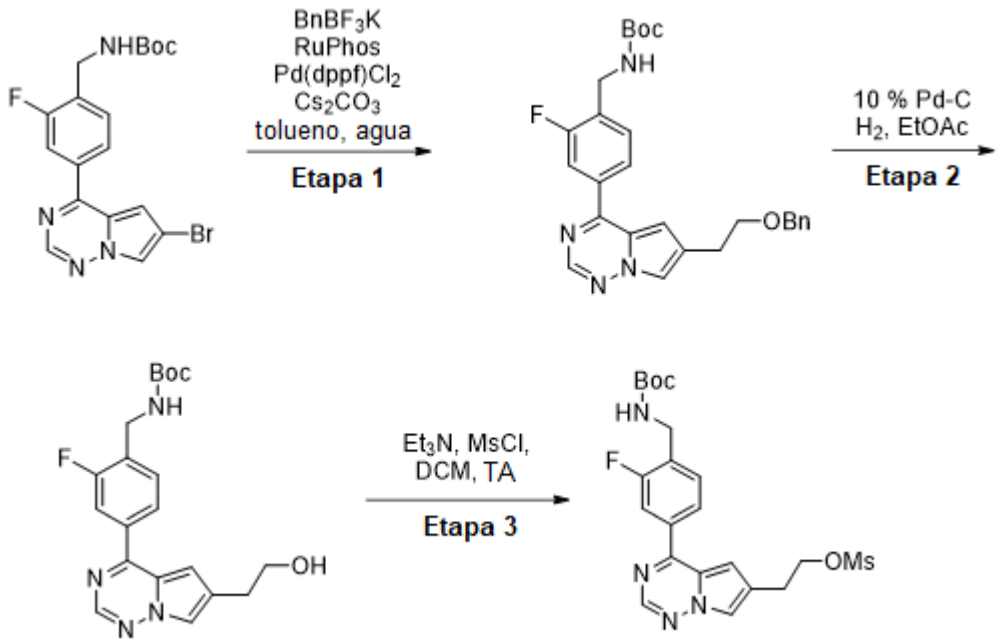
A una solución agitada de N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,74 mmol) en THF (10 mL) se le agregó una solución de 9-borabiciclo[3,3,1]nonano

(0,5 M en THF, 5,49 mmol) en una atmósfera inerte a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente mientras se monitorea mediante TLC y LC-MS. Luego de la finalización de reacción, la mezcla se inactiva con una solución de NaOH 2 M (2,74 mmol), seguido de una solución de peróxido de hidrógeno, y se agitó durante 5 horas. Luego, la solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta secar. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-50 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-(2-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,67 mmol, 60,70 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ES^+): *m/z* 383,24 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(2-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 2,35 mmol) en DCM (20 mL) enfriada hasta 0 °C se le agregó trietilamina (595,31 mg, 5,88 mmol, 819,98 µL) a 0 °C. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (404,35 mg, 3,53 mmol, 273,21 µL) y la reacción se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La reacción se controló por LC-MS y TLC. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (éter de pet/acetato de etilo) para proporcionar el producto metanosulfonato2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etilo (0,85 g, 1,76 mmol, 74,74 % de rendimiento) como un sólido gomoso amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 461,38 $[M+H]^+$.

Síntesis de metanosulfonato 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etilo



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,87 mmol) y (2-benciloxietil)trifluoroborato de potasio (4,32 g, 17,80 mmol) en tolueno (50 mL) se le agregó carbonato de cesio (9,67 g, 29,67 mmol) en agua (30 mL). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de RuPhos (1,11 g, 2,37 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (694,77 mg, 949,53 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó (con gas nitrógeno) y luego se calentó hasta 110 ºC durante 16 horas mientras se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0-30 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (4 g, 6,55 mmol, 55,16 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 477,51 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

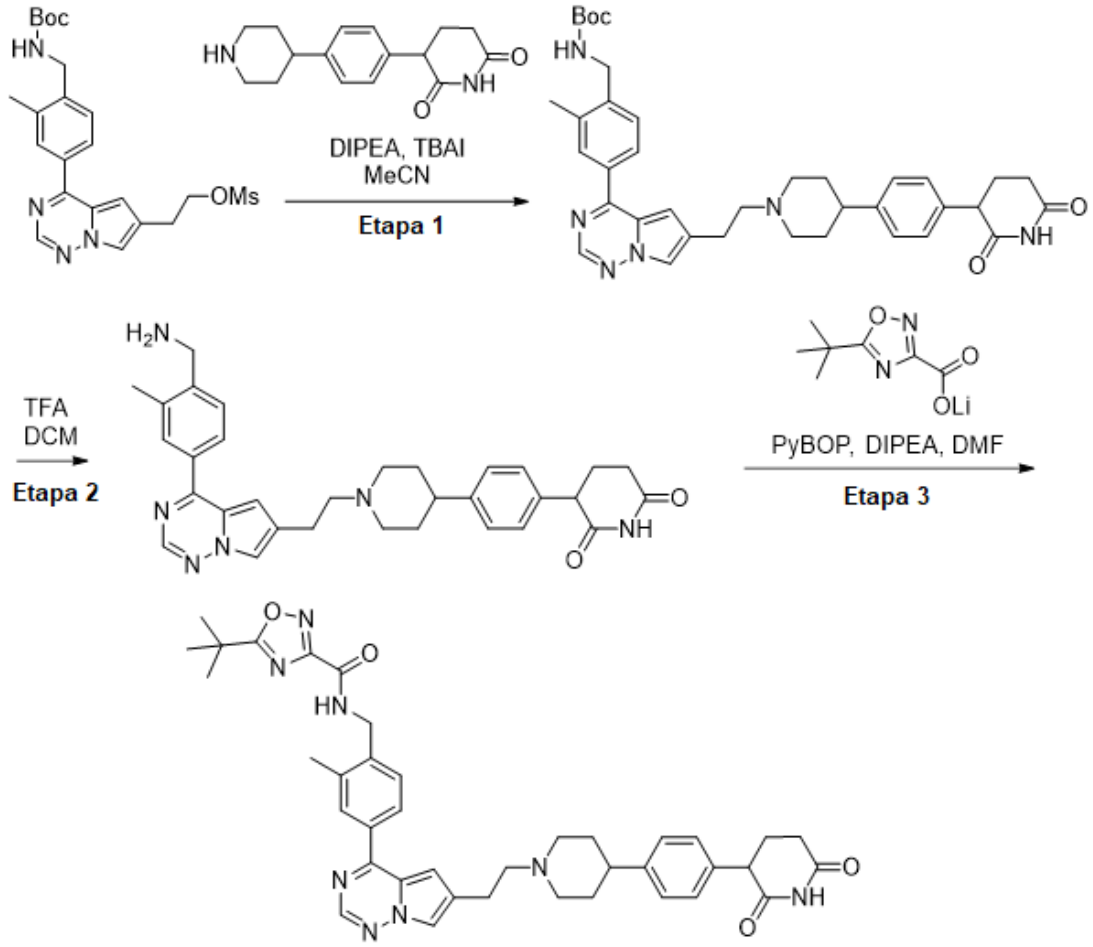
A una solución agitada de N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,8 g, 3,78 mmol) bajo atmósfera inerte se le agregó paladio sobre carbono al 10 % en peso, tipo 487, seco (4,02 g, 37,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente mientras se monitorea con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-50 % en éter de pet para proporcionar N-[[2-fluoro-4-[6-(2-hidroxietil)pirrolo[2,1-

f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,98 g, 2,28 mmol, 60,43 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 387,44 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[2-fluoro-4-[6-(2-hidroxietil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 3,36 mmol) en DCM (15 mL) se le agregó trietilamina (1,02 g, 10,09 mmol, 1,41 mL) seguido de cloruro de metanosulfonilo (462,45 mg, 4,04 mmol, 312,47 µL) a 0 ºC bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se entibió hasta temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 40-63 mesh, acetato de etilo al 50 % en éter de pet) para proporcionar metanosulfonato de 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etilo (1,4 g, 2,98 mmol, 88,69 % de rendimiento) como un sólido amorfo amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 466,12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida**



Etapa 1:

A una solución agitada de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (47,31 mg, 173,71 µmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó yoduro de tetrabutilamonio (80,20 mg, 217,13 µmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (84,19 mg, 651,40 µmol, 113,46 µL) bajo una atmósfera inerte. Luego, se agregó metanosulfonato de 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etilo (0,1 g, 217,13 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 16 horas mientras se monitorea mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera y se concentró hasta secar bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó con Biotage (MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 155,47 µmol, 71,60 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 637,25 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 157,04 µmol) en DCM (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,48 g, 12,98 mmol, 1 mL) en una atmósfera inerte. La mezcla de

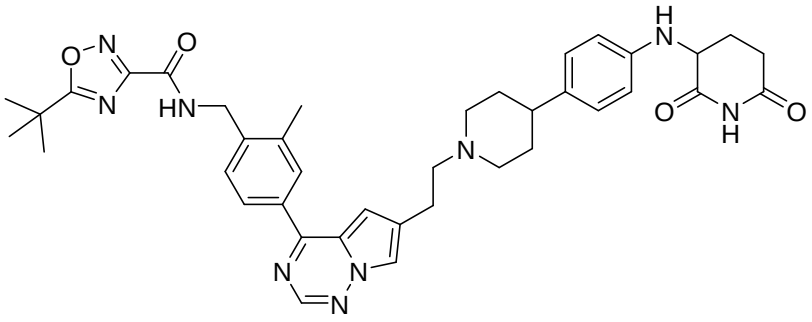
reacción se agitó durante 3 horas a 2 ºC mientras se monitorea con TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con dietil éter para proporcionar sal de TFA de 3-[4-[1-[2-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,1 g, 147,54 µmol, 93,95 % de rendimiento) como un líquido marrón pegajoso. Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 537,29 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-[1-[2-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,09 g, 138,31 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (24,36 mg, 138,31 µmol) en DMF (4 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (53,63 mg, 414,94 µmol, 72,28 µL) seguido de PyBOP (107,97 mg, 207,47 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 28 ºC mientras se monitoreó con TLC y análisis de LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (17,4 mg, 21,40 µmol, 15,47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,60(s, 1H)), 8,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33-6,97 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 6H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 689,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

El Ejemplo 117 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 116

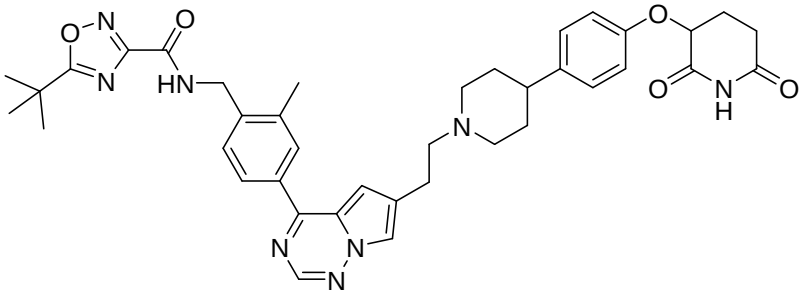


5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-6,94 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,73-2,60 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,11-2,10 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 5H),

1,44 (s, 9H). LC-MS (ES+): *m/z* 704,70 [M+H]+.

Ejemplo 118

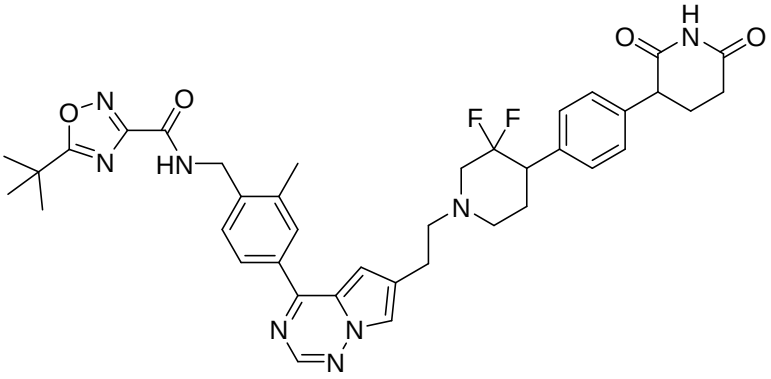
El Ejemplo 118 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 116



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10,91 (br s, 1H), 9,52 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J*=5,0, 10,5 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,06 (br d, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,90 (br t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,76 – 2,59 (m, 4H), 2,56 (br d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,08 (br d, *J*=10,4 Hz, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES+): *m/z* 705,4 [M+H]+.

Ejemplo 119

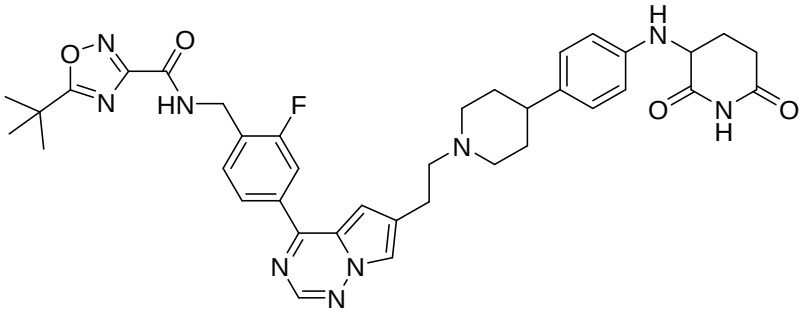
El Ejemplo 119 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 116



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,83 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,07-2,00 (m, 3H), 2,91-2,91 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,46 (s, 5H), 2,41-2,17 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,83-178 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES+): *m/z* 725,17 [M+H]+.

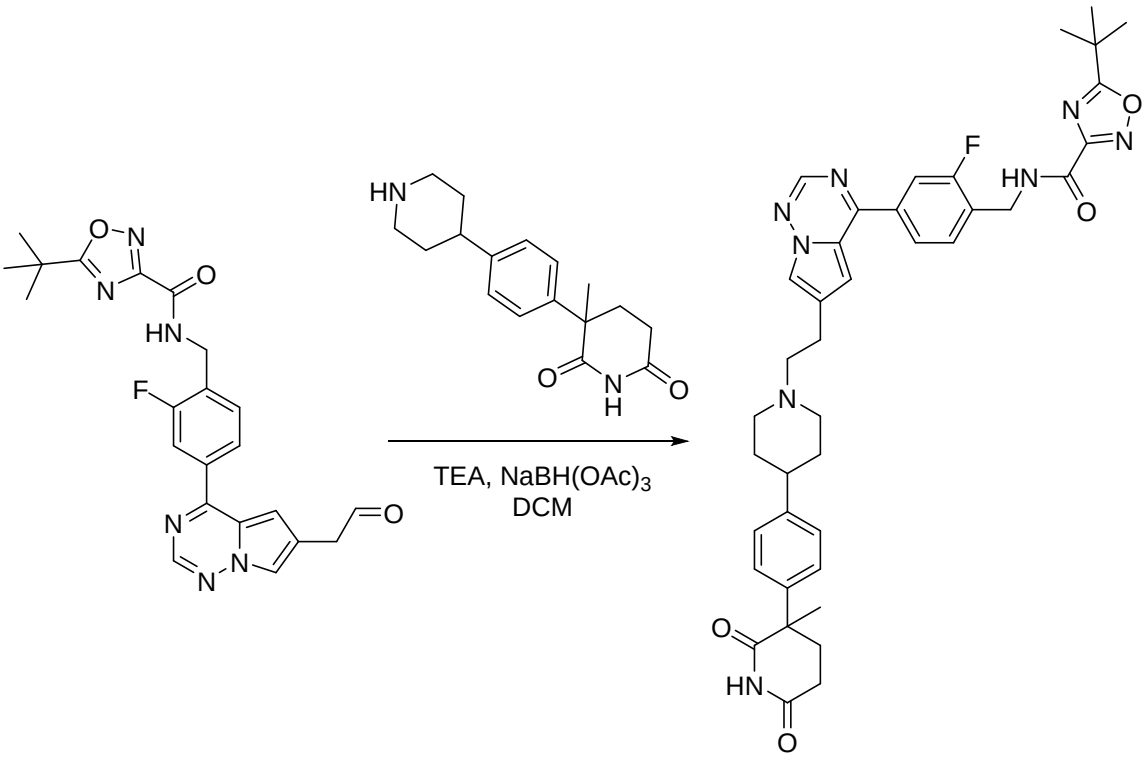
Ejemplo 120

El Ejemplo 120 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 116



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,37-3,06 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 708,24 $[M+H]^+$.

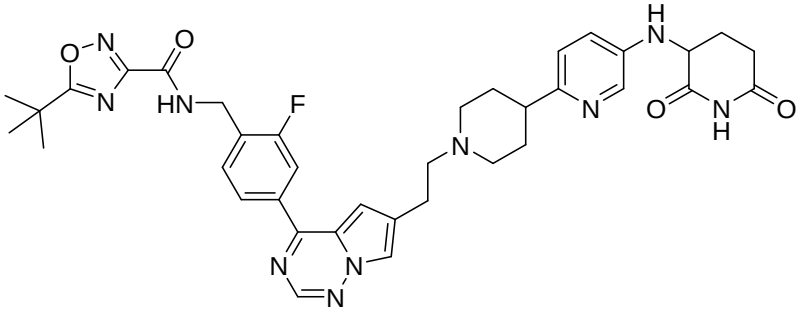
Ejemplo 121. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[2-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de clorhidrato de 3-metil-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (98,42 mg, 304,87 µmol) en DCM (5 mL) se basificó con trietilamina (347,78 mg, 3,44 mmol, 479,04 µL) y se agitó durante 5 minutos antes de la adición de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,15 g, 343,69 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (217,56 mg, 1,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de completar la reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC prep mediante el uso de TFA como un amortiguador para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[2-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (49,3 mg, 59,26 µmol, 17,24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91- 7,88 (m, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 5H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,43 (s, 12H). LC-MS (ES$^-$): m/z 705,45 [M-H]$^-$.

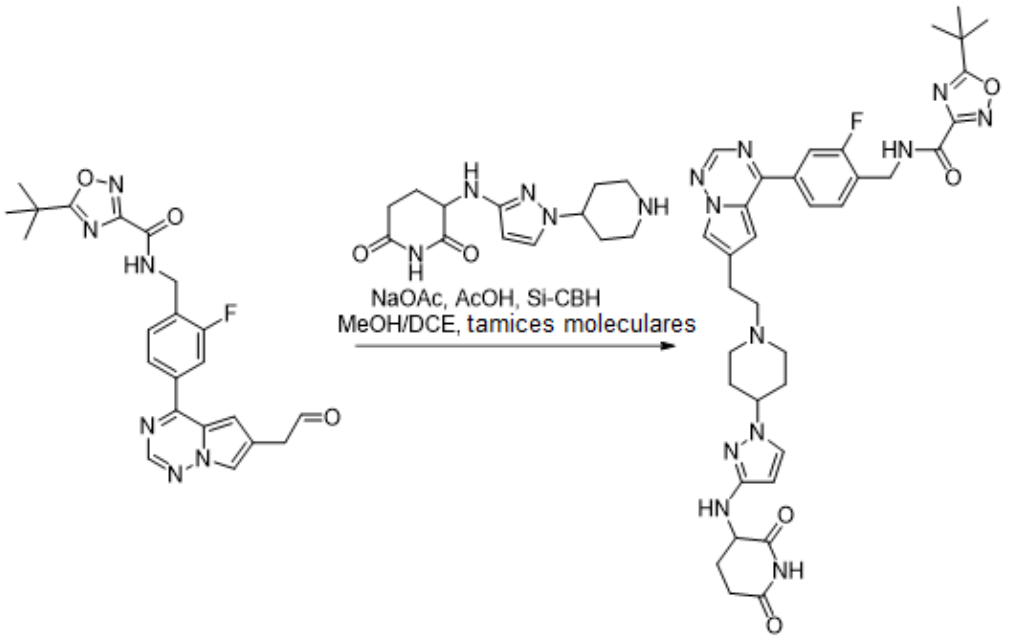
Ejemplo 122

El Ejemplo 122 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 121



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (brs, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,98-7,87 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80-2,67 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 3H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 709,25 [M+H]$^+$.

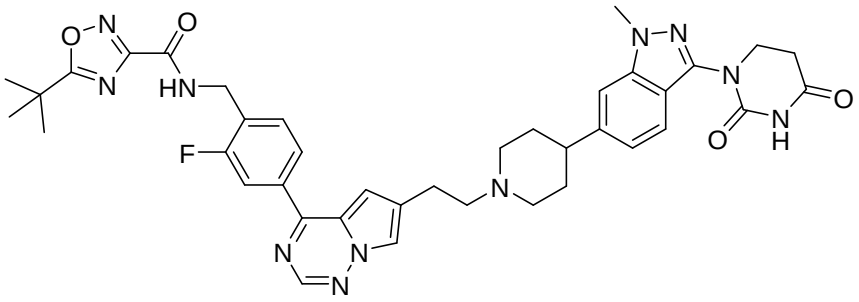
Ejemplo 123. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



A una solución agitada de sal de TFA de 3-[[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]amino]piperidina-2,6-diona (107,60 mg, 274,95 µmol) en DCE (3 mL) y metanol (3 mL) se le agregó acetato de sodio anhidro (56,39 mg, 687,38 µmol), ácido acético (13,76 mg, 229,13 µmol, 13,10 µL) y tamices moleculares (0,1 g) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos antes de agregar 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,1 g, 229,13 µmol) y la reacción se sometió a reflujo a 70 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 ºC y se agregó Si-CBH (66,40 mg, 1,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales mientras se monitoreó con LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (32 mg, 39,13 µmol, 17,08 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,60 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,30 (bs, 1H), 8,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 3,82-3,48 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 698,68 [M+H]$^+$.

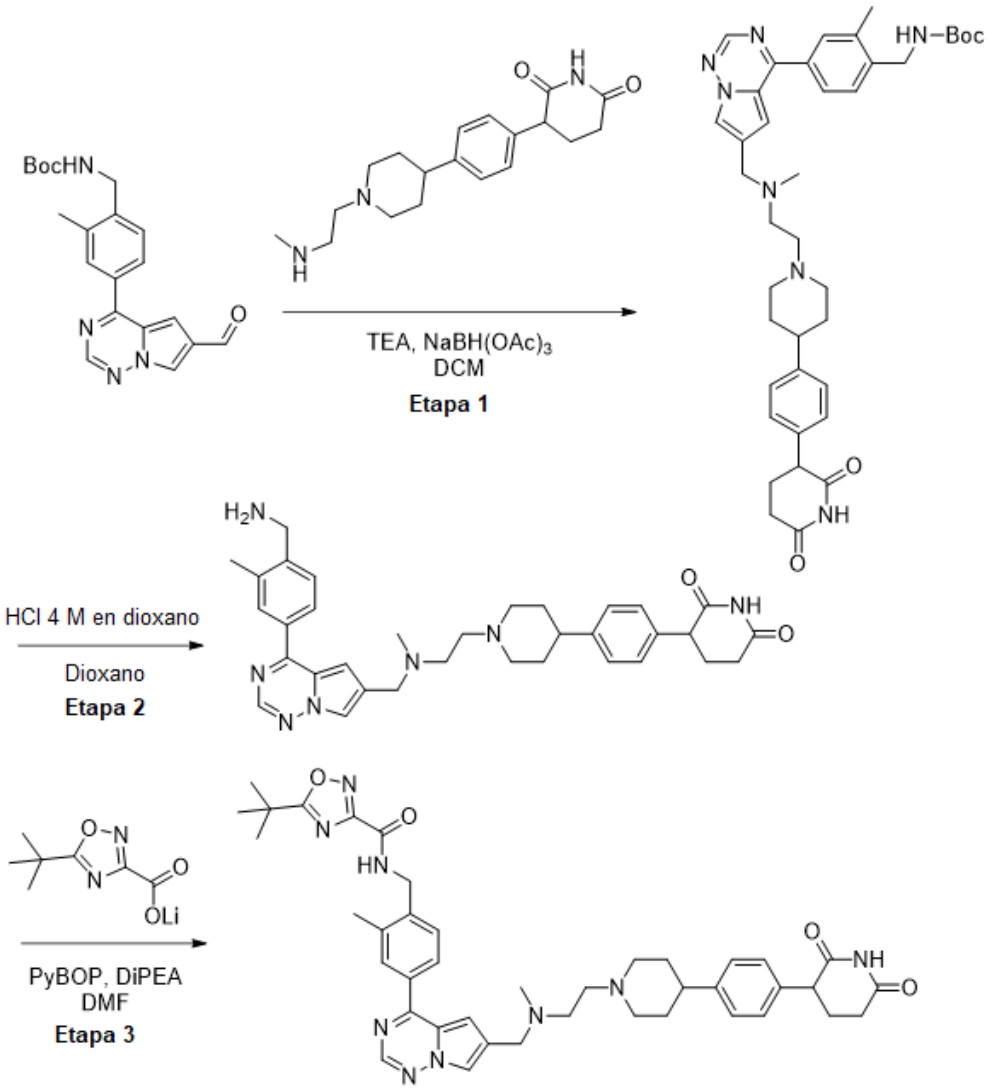
Ejemplo 124

El Ejemplo 124 se preparó siguiendo la síntesis del **Ejemplo 123**



5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,24-3,12 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 748,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil-metil-amino]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,500 g, 1,36 mmol) en acetonitrilo (4,43 mL) y DCM (4,43 mL) se le agregó sal de TFA de 3-[4-[1-[2-(metilamino)etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (1,09 g, 2,46 mmol) y trietilamina (1,38 g, 13,65 mmol, 1,90 mL) en gotas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,74 g, 8,19 mmol) en partes. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo) para proporcionar N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil-metil-amino]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 640,36

μmol, 46,93 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 680,51 $[M+H]^+$

Etapa 2:

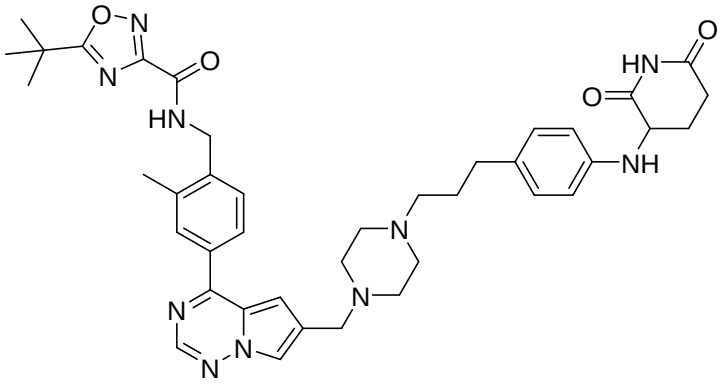
A una solución de N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil-metil-amino]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,200 g, 294,18 μmol) en DCM (6 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 mL) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter (150 mL) para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil-metil-amino]etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,200 g, 142,81 μmol, 48,55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 580,26 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de clorhidrato de 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metil-metil-amino]etil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,200 g, 324,57 μmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (114,31 mg, 649,15 μmol) en DMF (4 mL) La mezcla de reacción se enfrió 0 ºC, luego se agregaron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (419,48 mg, 3,25 mmol, 565,33 μL) y PyBOP (337,81 mg, 649,15 μmol), la mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio, el sólido se filtró y la muestra en bruto se purificó mediante el método de HPLC prep para proporcionar sal de ácido fórmico de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etil-metil-amino]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (39 mg, 49,37 μmol, 15,21 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 5H), 4,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,82-3,78 (m,1H), 3,71 (s, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 4H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 730,31 $[M-H]^-$.

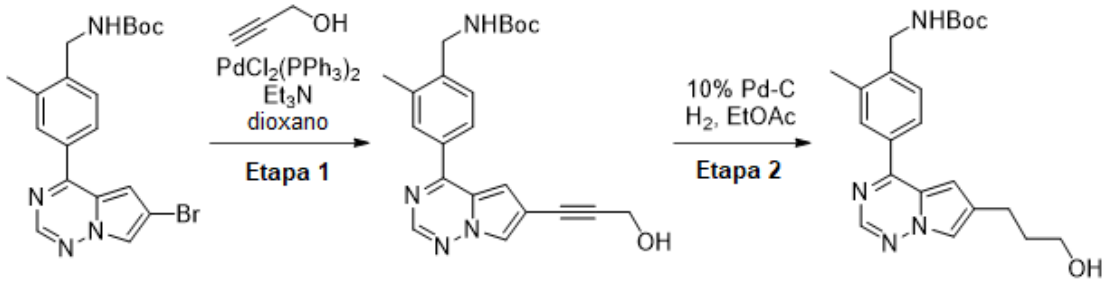
Ejemplo 126

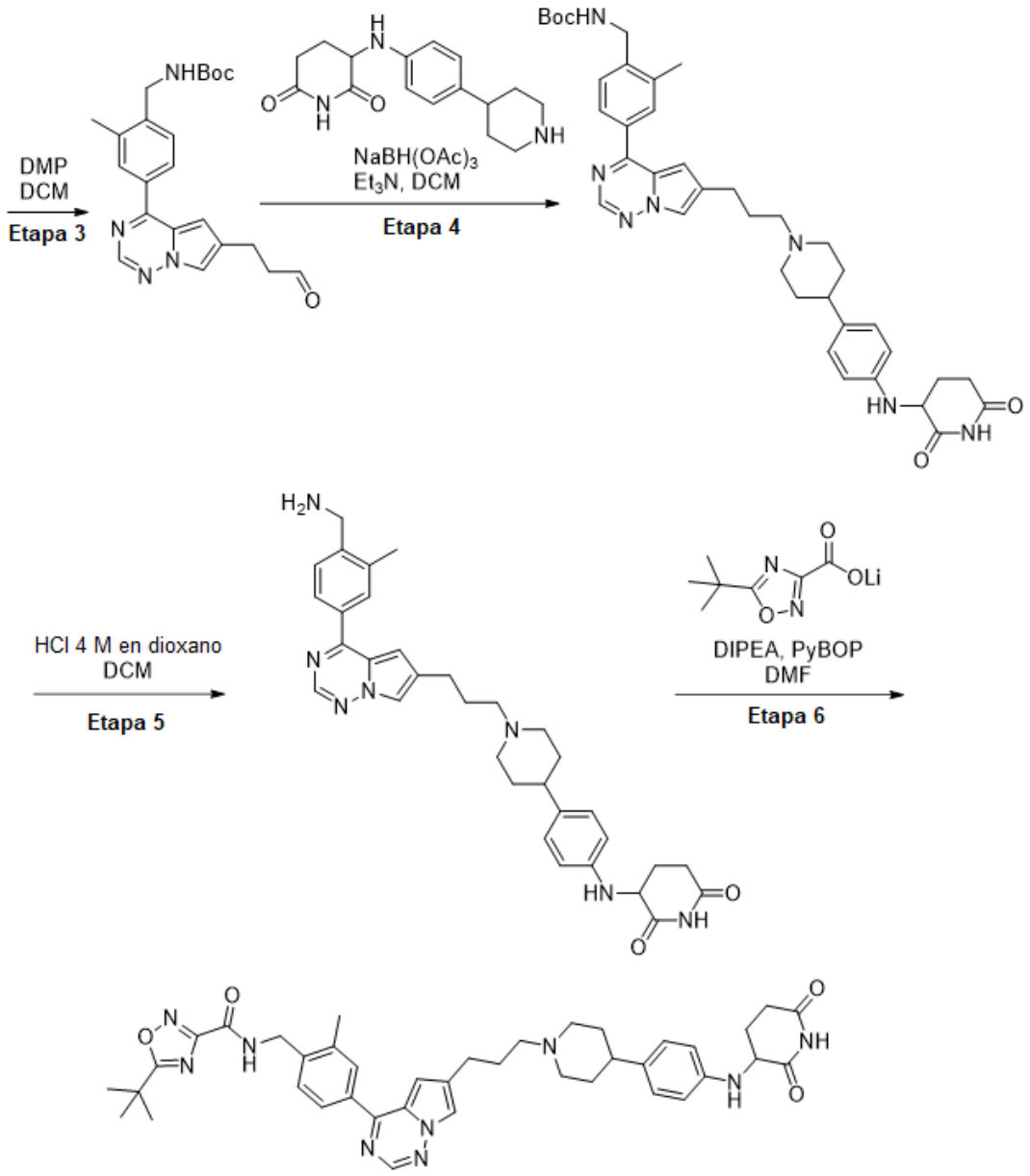
El Ejemplo 126 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 125



5-terc-butil-N-[[4-[6-[[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propil]piperazin-1-il]metil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,53 (bs, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 6H), 3,11-3,01 (m, 6H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09-2,08 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 733,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,0 g, 7,19 mmol) en dioxano (15 mL) y trietilamina (15 mL) se le agregó prop-2-in-1-ol (604,56 mg, 10,78 mmol, 637,05 µL) seguido de CuI (273,83 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos, y se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (504,60 mg, 718,91 µmol) y se calentó a 90 ºC durante 24 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía

en columna (gel de sílice) para proporcionar N-[[4-[6-(3-hidroxiprop-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 2,87 mmol, 39,87 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 393,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de N-[[4-[6-(3-hidroxiprop-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 3,82 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % en peso, tipo 487, seco (406,75 mg, 3,82 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar N-[[4-[6-(3-hidroxipropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 g, 1,89 mmol, 49,49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 397,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(3-hidroxipropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,52 mmol) en DCM (10 mL) se agregó periodinano de Dess-Martin (1,60 g, 3,78 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El compuesto resultante se purificó sobre gel de sílice para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-(3-oxopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,42 mmol, 56,29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 395,43 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de sal de TFA 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (1,27 g, 3,17 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó trietilamina (1,28 g, 12,68 mmol, 1,77 mL) a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de N-[[2-metil-4-[6-(3-oxopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (805,93 mg, 3,80 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,50 g, 638,31 µmol, 50,36 % de rendimiento) como un sólido verde claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 666,49 $[M+H]^+$.

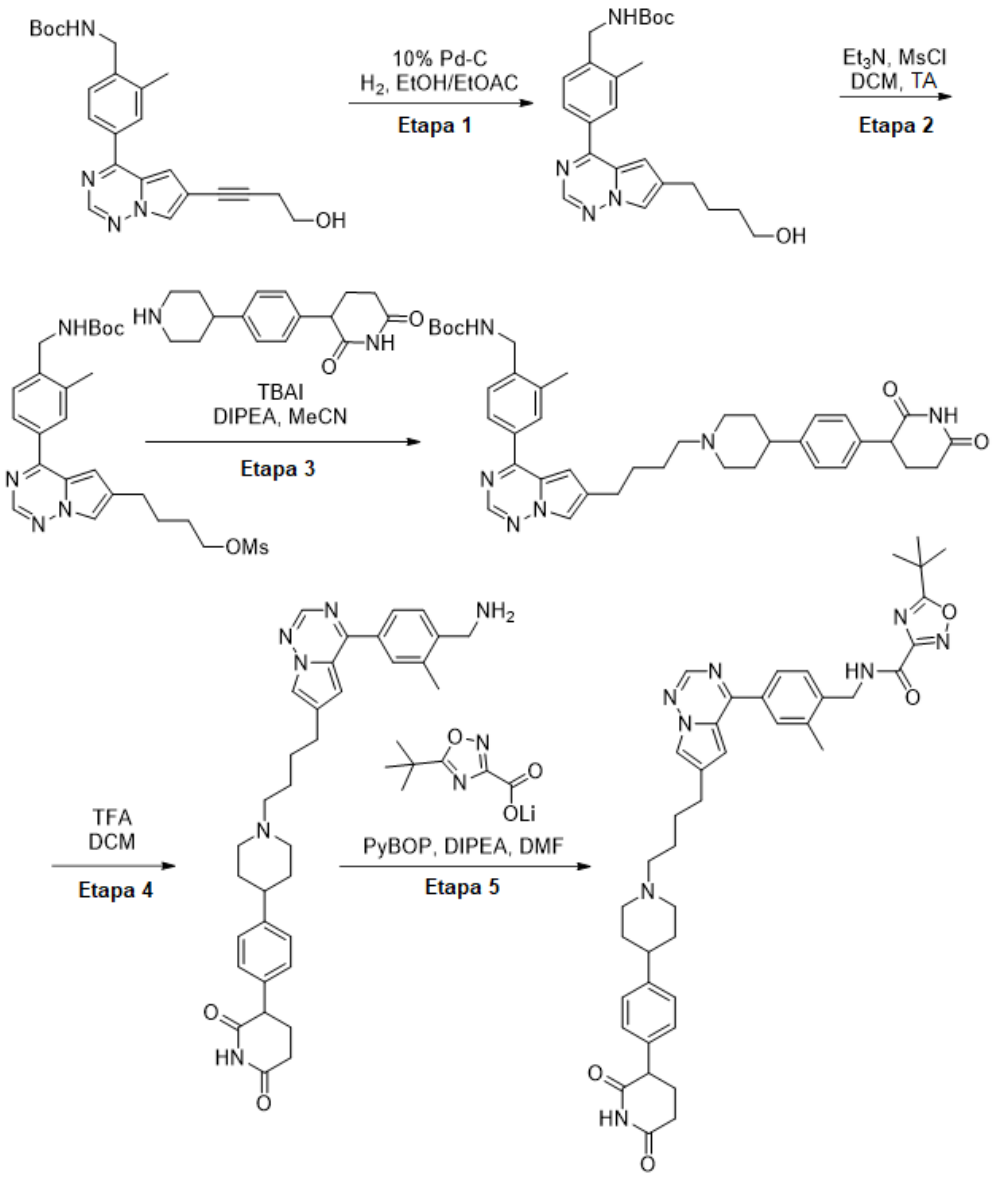
Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 225,29 µmol) en DCM (2 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró al vacío y se trituró con dietil éter. El producto en bruto resultante se secó en vacío alto para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[1-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]propil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,15 g, 201,77 µmol, 89,56 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 566,48 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[1-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]propil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,15 g, 265,15 µmol) en DMF (2 mL) se le agregó (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (97,07 mg, 530,31 µmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (342,69 mg, 2,65 mmol, 461,84 µL) a 0 ºC y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se agregó benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (275,97 mg, 530,31 µmol) y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Luego de finalizar, la reacción se concentró bajo un vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]propil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (29,2 mg, 40,09 µmol, 15,12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,51 (bs, 2H), 3,19-2,67 (m, 7H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 718,24 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128. **Síntesis de 5-terc-butil-*N*-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



Etapa 1:

Se agregó paladio sobre carbono al 10 % (3 g, 28,19 mmol) a una solución de N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,7 g, 6,64 mmol) en acetato de etilo (50 mL) a 27 ºC bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 5,89 mmol, 88,64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 411,48 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml, se disolvió N-[[4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-

f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 2,19 mmol) en DCM (30 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó trietilamina (221,85 mg, 2,19 mmol, 305,58 µL), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (251,14 mg, 2,19 mmol, 169,69 µL). La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La evolución de la reacción se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se lavó varias veces con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butilo (0,90 g, 1,77 mmol, 80,77 % de rendimiento) como un semisólido amarillento. LC-MS (ES^+): *m/z* 489,24 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (125,41 mg, 324,60 µmol) en acetonitrilo (6 mL) se le agregó yoduro de tetrabutilamonio (188,99 mg, 511,67 µmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (198,39 mg, 1,54 mmol, 267,37 µL) en una atmósfera inerte. Luego, se agregó metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butilo (0,25 g, 511,67 µmol) en partes y la mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera y se concentró hasta secar bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante Biotage mediante el uso MeOH al 0-5 % en DCM para proporcionar N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 130,86 µmol, 25,58 % de rendimiento) como un líquido pegajoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 665,27 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,06 g, 90,25 µmol) en DCM (2 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (102,90 mg, 902,48 µmol, 69,53 µL) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 ºC mientras se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con dietil éter para proporcionar sal de TFA de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,05 g, 63,35 µmol, 70,20 % de rendimiento) como un líquido pegajoso marrón. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 565,33 $[M+H]^+$.

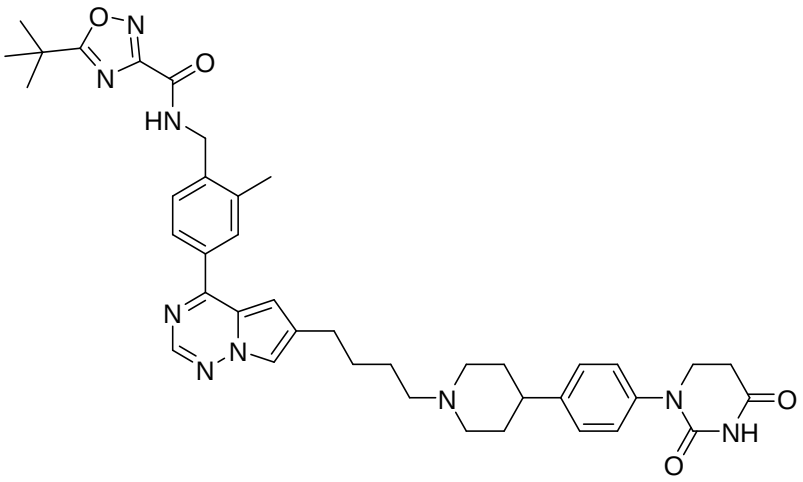
Etapa 5:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,09 g, 132,60 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-

oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (28,02 mg, 159,12 µmol) en DMF (3 mL) se le agregó PyBOP (103,50 mg, 198,90 µmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (68,55 mg, 530,39 µmol, 92,38 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 28 ºC mientras se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de ácido fórmico de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (14,6 mg, 18,94 µmol, 14,29 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 5H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,17-1,96 (m, 5H), 1,73-1,49 (m, 9H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 717,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 129

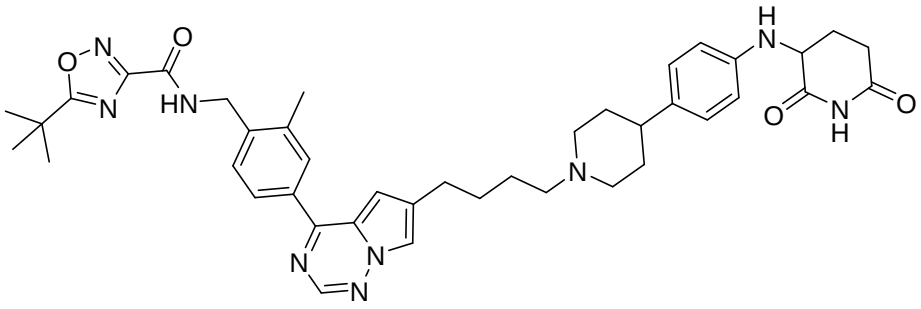
El Ejemplo 129 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95-7,94 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 4H), 2,79-2,68 (m, 5H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,02-1,71 (m, 8H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 718,20 [M+H]$^+$.

Ejemplo 130

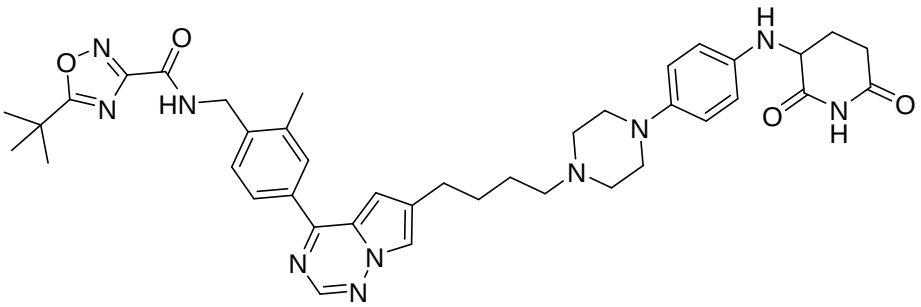
El Ejemplo 130 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,51 (d, J = 4,8 Hz 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,25 (bs, 1H), 2,92 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (bs, 3H), 2,20-1,9 (m, 4H), 1,70-1-50 (m, 8H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 730,22 [M-H]$^-$.

Ejemplo 131

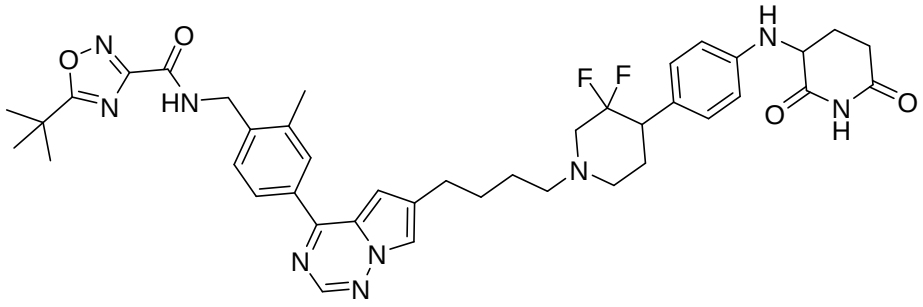
El Ejemplo 131 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperazin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, 4H), 2,83-2,72 (m, 5H), 2,60-2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 733,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 132

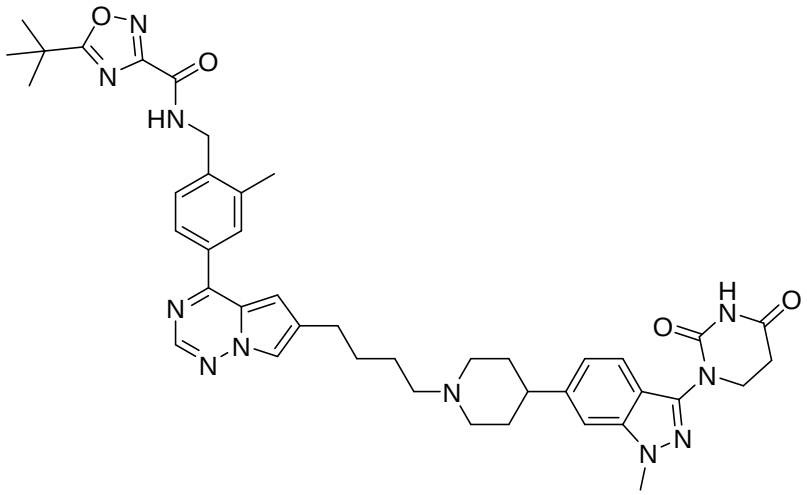
El Ejemplo 132 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,12 (bs, 1H), 9,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,00 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 3H), 2,67-2,15 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,71 (bs, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,47 [M+H]$^+$.

Ejemplo 133

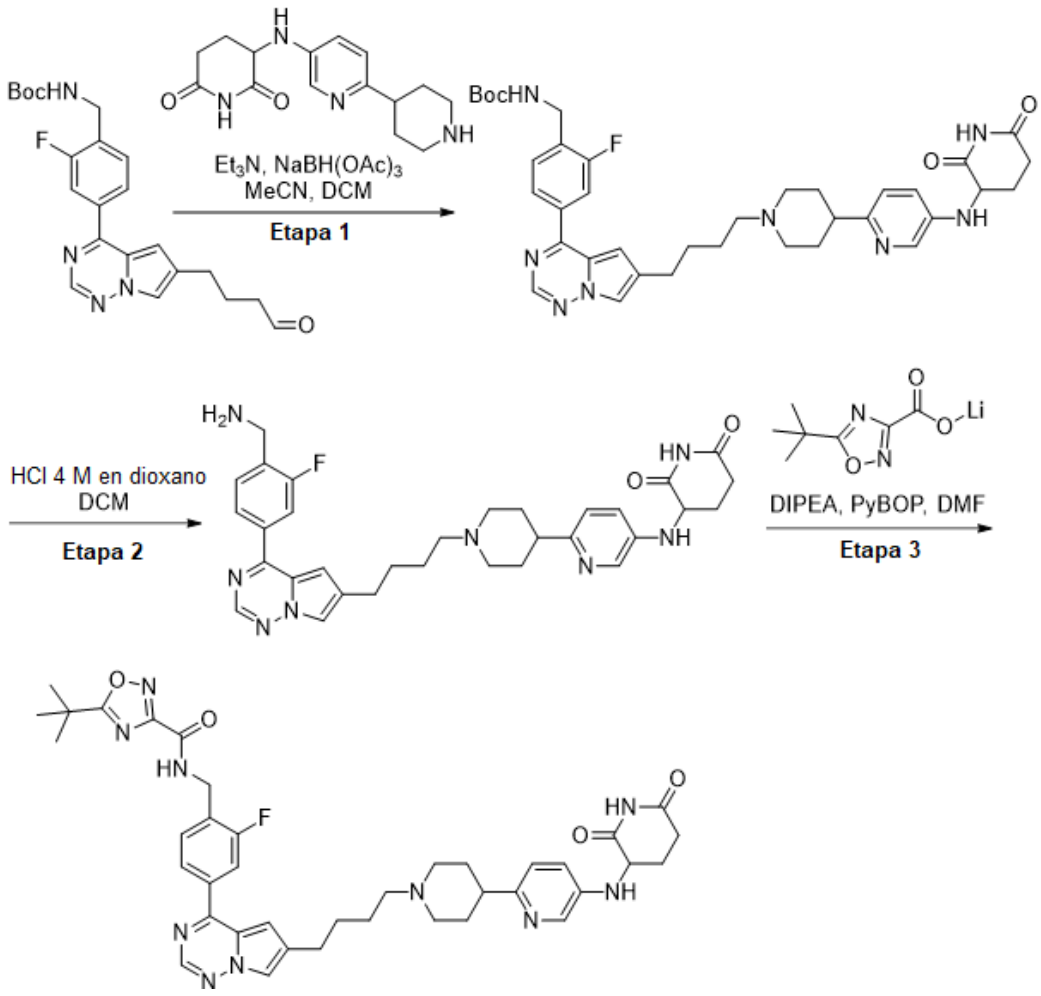
El Ejemplo 133 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 9H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 772,83 [M+H]$^+$.

Ejemplo 134. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-**

piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (236,25 mg, 727,35 µmol) en DCM (5 mL) y acetonitrilo (2 mL) se le agregó trietilamina (368,00 mg, 3,64 mmol, 506,89 µL) a 0 °C seguido de N-[[2-fluoro-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 363,67 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (231,23 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró en un vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 170,85 µmol, 46,98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 683,39 $[M-H]^-$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-

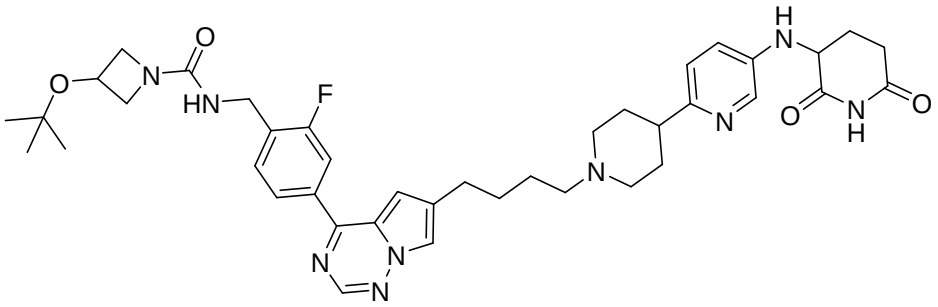
piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 219,04 µmol) en DCM (2 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,5 mL) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter para proporcionar un producto sólido. El sólido se secó bajo un vacío alto para proporcionar sal de HCl de 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (0,12 g, 162,28 µmol, 74,09 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 583,39 $[M-H]^-$.

Etapa 3:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]-4-piperidil]-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (0,1 g, 160,99 µmol) en DMF (0,5 mL) se le agregó (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (58,94 mg, 321,99 µmol) seguido de DIPEA (208,07 mg, 1,61 mmol, 280,42 µL) a 28 °C. Luego, se agregó PyBOP (167,56 mg, 321,99 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con agua y se secó en vacío alto para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazola-3-carboxamida (55 mg, 63,40 µmol, 39,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,08 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 5H), 2,79-2,63 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,72 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 737,60 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

El Ejemplo 135 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134

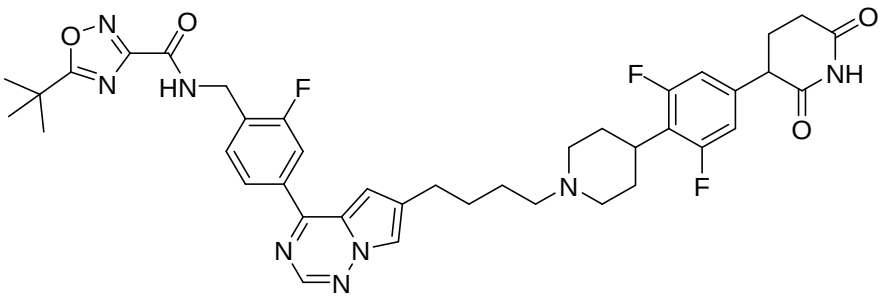


3-terc-butoxi-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidina-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87

(s, 1H), 9,02 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,86 -7,83 (m, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16-6,94 (m, 4H), 4,49-4,46 (m, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,29-3,00 (m, 9H), 2,78-2,63 (m, 4H), 2,08-1,85 (m, 6H), 1,72 (bs, 4H), 1,13 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 740,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

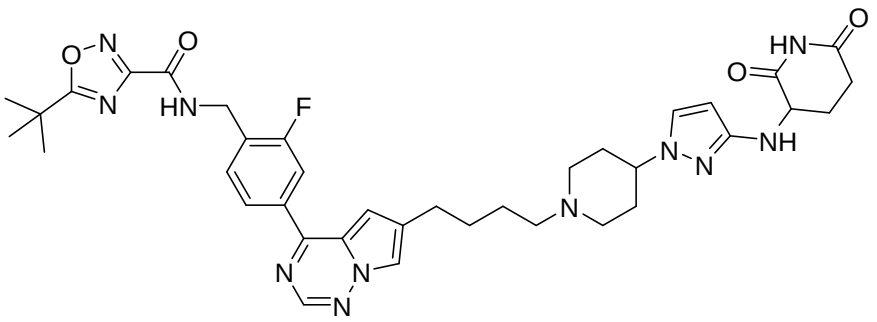
El Ejemplo 136 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,6-difluoro-fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,07 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 755,19 $[M-H]^-$.

Ejemplo 137

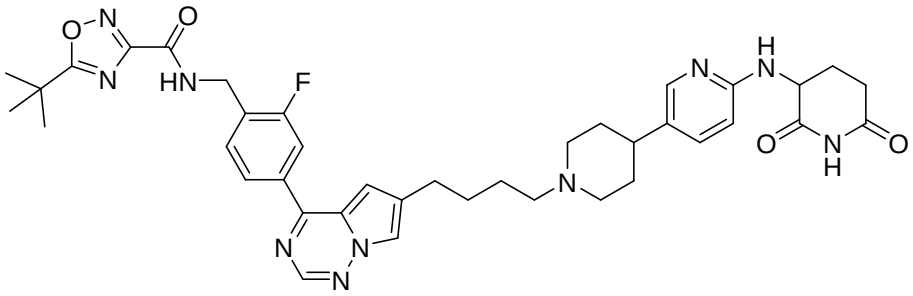
El Ejemplo 137 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-terc-buiyl-N-[[4-[6-[4-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 6H), 2,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 6H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 726,77 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138

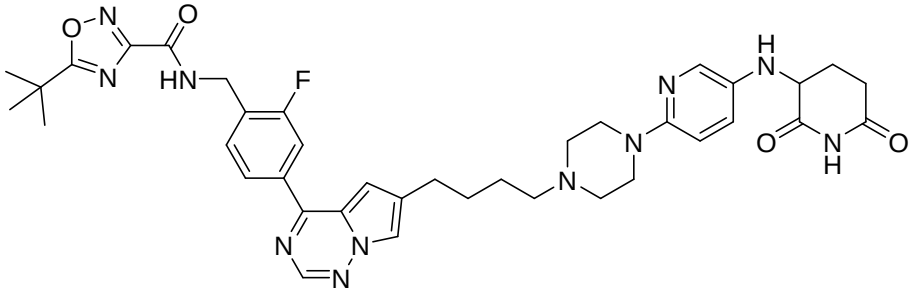
El Ejemplo 138 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,03 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 737,26 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

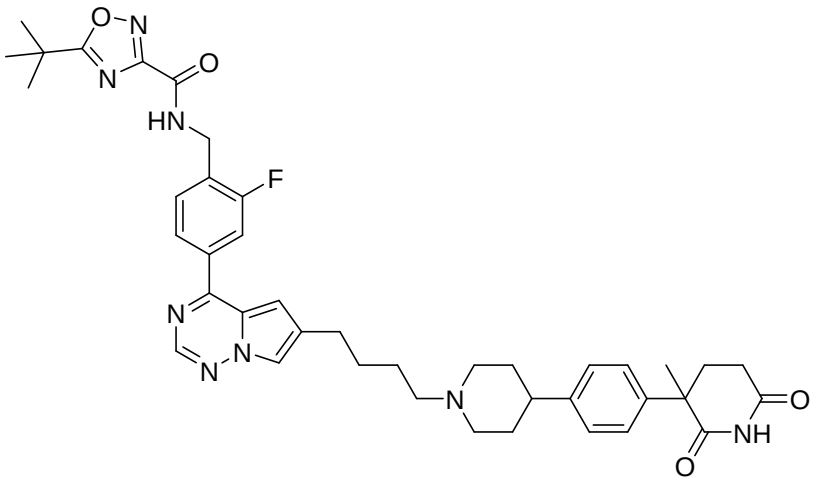
El Ejemplo 139 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]piperazin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,54 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,20-2,90 (m, 6H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 738,24 $[M+H]^+$.

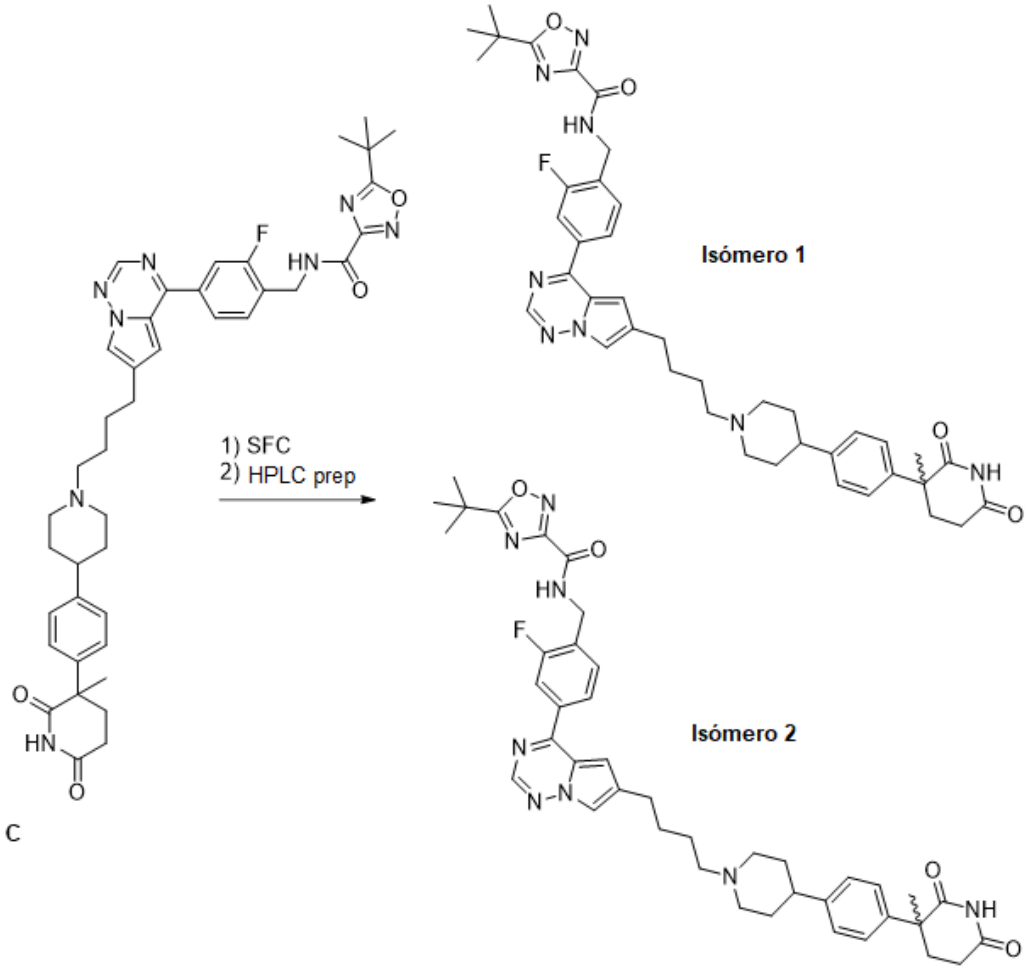
Ejemplo 140

El Ejemplo 140 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,85-1,65 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,42 (s, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 735,32 [M+H]$^+$.

Ejemplo 141 y **Ejemplo 142. Síntesis del isómero 1 de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (Ejemplo 141) y del isómero 2 de 5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (Ejemplo 142)**



C

Se separaron 0,15 g del compuesto del Ejemplo 140 mediante SFC quiral para obtener enantiómeros.

Durante la separación por SFC, se recolectaron la fracción del isómero 1 (ejemplo 141) y del isómero 2 (ejemplo 142) en un amortiguador de TFA para proporcionar una abertura de anillo de **piperidina-2,6-diona**, ya que el método de separación con SFC implica el uso de un aditivo. Por lo tanto, la fracción obtenida del isómero 1 y del isómero 2 se sometieron nuevamente a purificación por HPLC prep para eliminar el exceso de sal.

Condiciones para SFC preparativa:

Detalles del instrumento: Marca/modelo: SFC-150-II

Columna/dimensiones: CHIRALPAK AS-3 (4,6 x150)mm,3µ

% de CO_2: 50%

% de cosolvente: 50 % (amonio metanólico al 0,2 % en ACN: MEOH(1:1))

Flujo total: 110 g/min

Contrapresión: 100 bar

Temperatura: 30 C

UV: 215nm

Solubilidad: ACN

N.º de inyecciones: 15

Tiempo total de purificación: 2:00 horas

Tiempo de ejecución: 3,5 minutos

Condición para HPLC prep para el isómero 1:

Fase móvil (A): TFA al 0,03 % en H_2O

Fase móvil (B): Acetonitrilo al 100 %

Velocidad de flujo: 16 ml/min

Columna: SUNFIRE C18. 5µm (19x150mm)

Tiempo de gradiente, % B 0/10, 5/10, 10/50, 13/50, 13,10/100, 17/100, 17,10/10, 19/10

Solubilidad:THF+ACN+AGUA

Condición para HPLC prep. Para el isómero 2:

Fase móvil (A): TFA al 0,03 % en H_2O

Fase móvil (B): Acetonitrilo al 100 %

Velocidad de flujo: 16 ml/min

Columna: SUNFIRE C18, 5µm (19x150mm)

Tiempo de gradiente, % B 0/10, 5/10,10/50,13/50,13,10/100,17/100,17,10/10,19/10

Solubilidad:THF+ACN+AGUA

Nota: No se determinaron las configuraciones absolutas de ninguno de los isómeros, la estereoquímica se asignó de forma arbitraria, el primer pico eluido durante la separación por SFC fue asignado como isómero 1, y el segundo pico eluido se asignó como isómero 2.

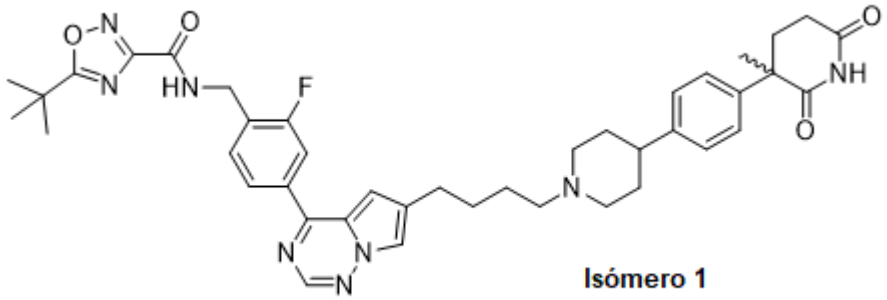
Isómero 1 = **+21,6600**

Isómero 2 = **-27,3800**

Isómero 1: 3,37 min

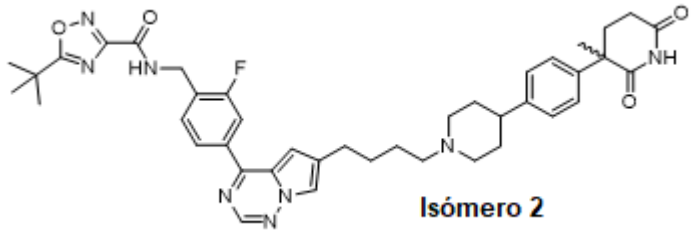
Isómero 2: 6,40 min

Ejemplos 141 Isómero 1



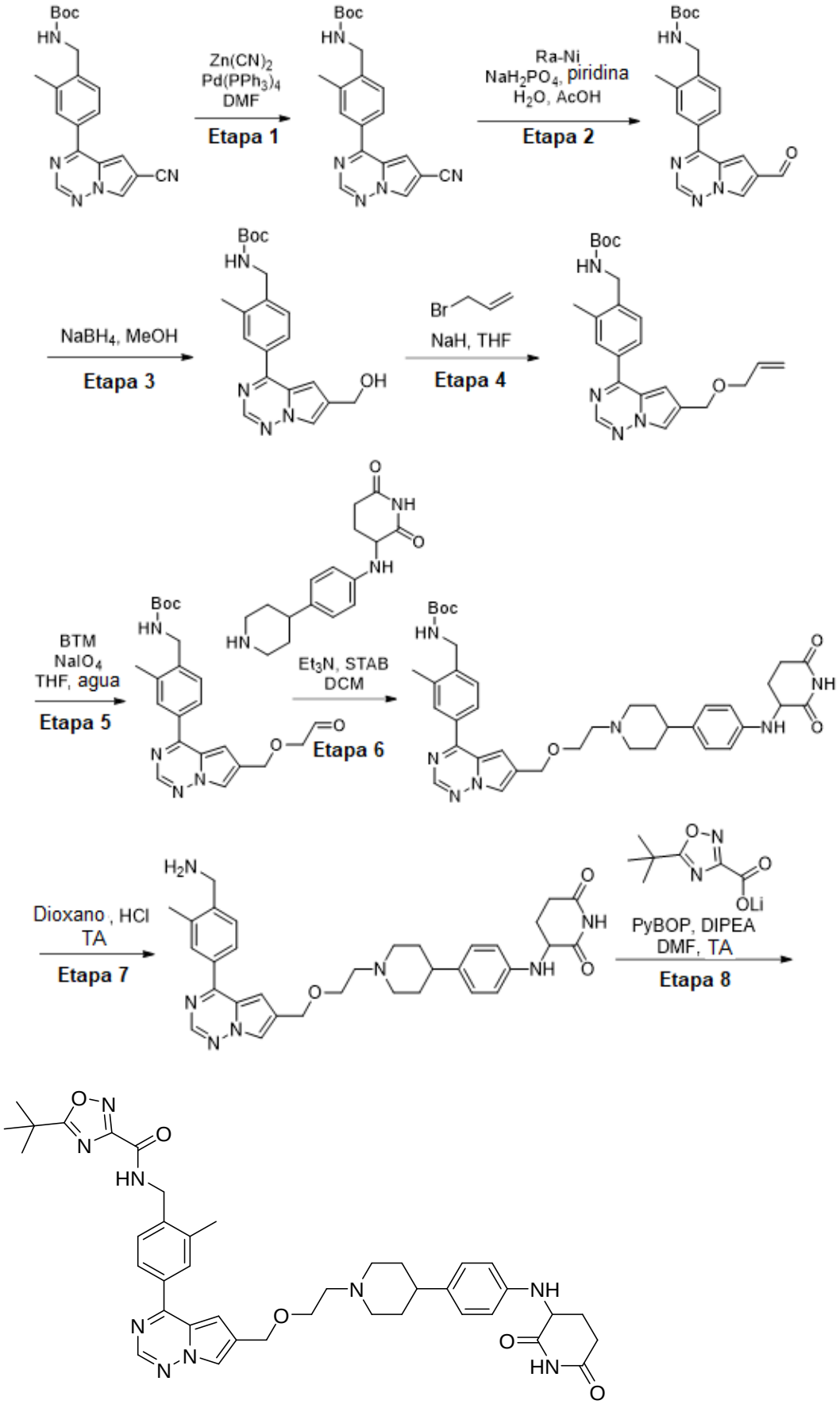
5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidyl]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida isómero 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,08 (m, 5H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,79-2,77 (m, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,81-1,71 (m, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 733,19 [M-H]$^-$.

Ejemplos 142 Isómero 2



5-terc-butil-N-[[2-fluoro-4-[6-[4-[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidyl]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida isómero 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,08 (m, 5H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,79-2,77 (m, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,81-1,71 (m, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 733,19 [M-H]$^-$.

Ejemplo 143. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]ethoximetil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida


Boc
HN
CN
Zn(CN)2
Pd(PPh3)4
DMF
Etapa 1
Ra-Ni
NaH2PO4, piridina
H2O, AcOH
Etapa 2
O
NaBH4, MeOH
Etapa 3
OH
Br
NaH, THF
Etapa 4
O
NH
BTM
NaIO4
THF, agua
Etapa 5
Et3N, STAB
DCM
Etapa 6
Dioxano , HCl
TA
Etapa 7
H2N
PyBOP, DIPEA
DMF, TA
Etapa 8
OLi

Etapa 1:

A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,98 mmol) y cianuro de cinc (2,81 g, 23,96 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente se agregó paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (1,38 g, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 40 minutos. Luego de finalizar la reacción, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-30 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-(6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,8 g, 10,20 mmol, 85,13 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 364,42 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de N-[[4-(6-cianopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato (3,4 g, 9,36 mmol) en agua (8 mL), piridina (16 mL), y AcOH (8 mL) a 0 °C, se le agregó fosfato monosódico (8,27 g, 79,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se le agregó níquel de Raney (3,4 g, 57,93 mmol) en partes, y la reacción se calentó a 65 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite para retirar el catalizador y luego se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta obtener un residuo, que se inactivó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-10 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-(6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato (1,2 g, 3,05 mmol, 32,56 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 367,24 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[[4-(6-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,4 g, 1,09 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó borohidruro de sodio (49,56 mg, 1,31 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar N-[[4-[6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,30 g, 724,70 µmol, 66,38 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 369,20 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 46,80 mg, 2,04

mmol) en THF (3 mL) se le agregó N-[[4-[6-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,30 g, 814,27 µmol), seguido de 3-bromoprop-1-eno (118,21 mg, 977,12 µmol) a 0 °C. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente lentamente durante 12 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice mesh 100-200) para proporcionar N-[[4-[6-(aliloximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,10 g, 239,91 µmol, 29,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 409,31 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(aliloximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 367,20 µmol) en agua (1 mL) y THF (1 mL) se le agregó 2-[bis(2-hidroxietil)amino]-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (3,84 mg, 18,36 µmol) seguido de periodato de sodio (392,71 mg, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-(2-oxoetoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 105,98 µmol, 28,86 % de rendimiento) como un aceite negro pegajoso. El producto en bruto resultante se usó como tal sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 411,44 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (176,02 mg, 438,53 µmol) en DCM (2 mL) se le agregó trietilamina (369,79 mg, 3,65 mmol, 509,35 µL) a 0 °C seguido de N-[[2-metil-4-[6-(2-oxoetoximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 365,44 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (232,35 mg, 1,10 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200 mesh) para proporcionar N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etoximetil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,06 g, 79,20 µmol, 21,67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 682,62 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etoximetil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,06 g,

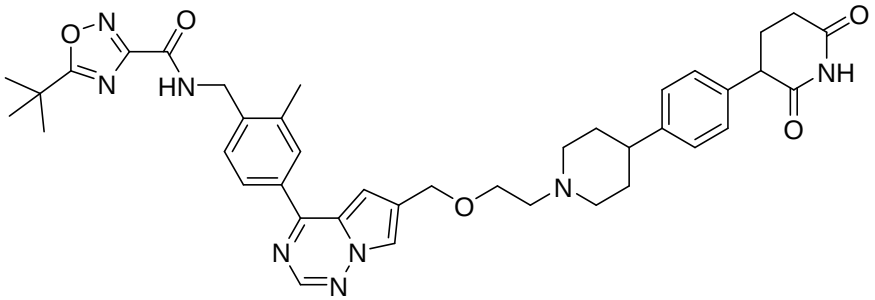
88,00 µmol) en DCM (1 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,6 mL) a 0 ºC la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se trituró con dietil éter para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi]etil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,06 g, 80,56 µmol, 91,55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 582,22 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]metoxi]etil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,06 g, 97,06 µmol) en DMF (2 mL) se le agregó (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (35,53 mg, 194,12 µmol) seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (125,44 mg, 970,61 µmol, 169,06 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de agregar benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (101,02 mg, 194,12 µmol) y la reacción se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etoximetil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (6,6 mg, 8,31 µmol, 8,57 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,73 (bs, 2H), 3,31-3,01 (bm, 5H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 734,16 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

El Ejemplo 144 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 143

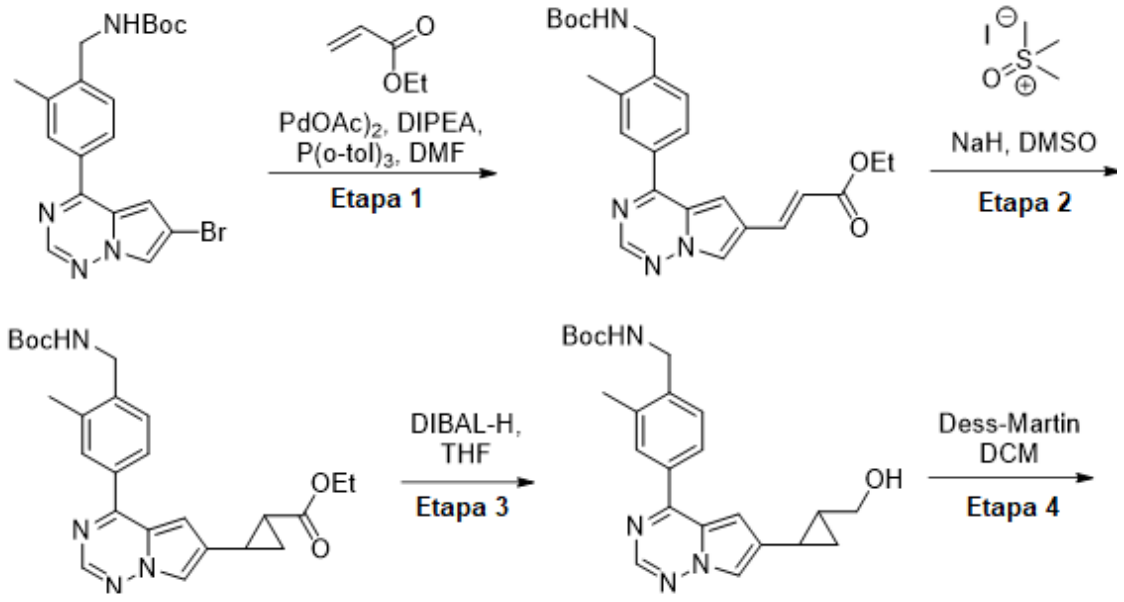


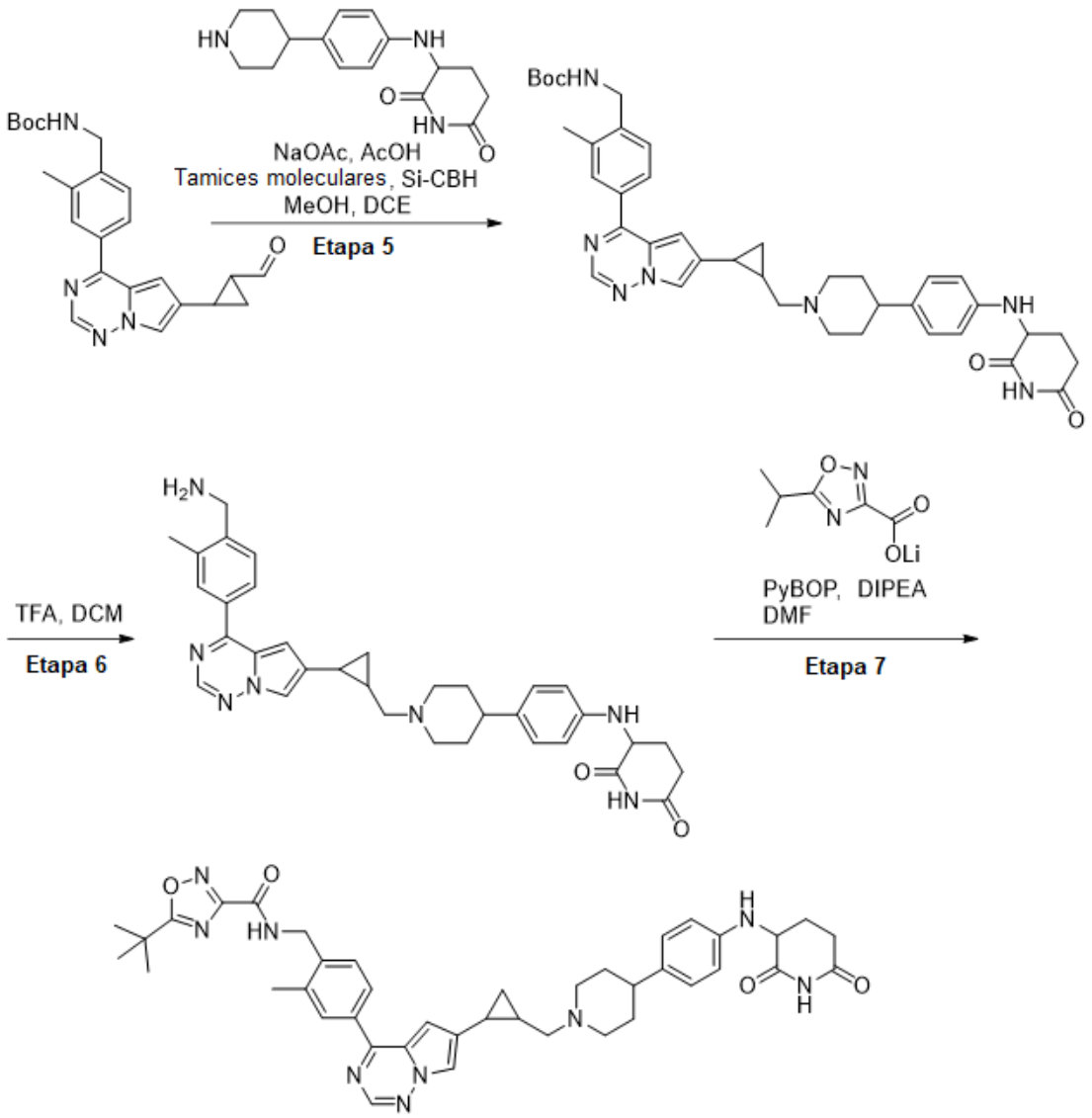
5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]etoximetil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,31-7,11 (m,

5H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 4H), 1,71-1,59,03 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 719,45 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]methyl]ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

Se purgó una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (7 g, 16,77 mmol), prop-2-enoato de etilo (5,04 g, 50,32 mmol, 5,45 mL) y DIPEA (21,68 g, 167,75 mmol, 29,22 mL) en DMF (70 mL) con gas argón durante 15 minutos. Esto fue seguido por la adición de acetato de paladio (37,66 mg, 167,75 µmol), y la mezcla resultante se agitó a 110 ºC durante 16 horas. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3). El filtrado se lavó con agua (100 mL) y solución de salmuera (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar (E)-3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]prop-2-enoato de etilo (4,6 g, 10,18 mmol, 60,67 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 437,29

$[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se purgó una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,54 g, 20,61 mmol) en THF (20 mL) con gas argón. Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral) (412,16 mg, 17,18 mmol) a la solución a 20 ºC y la mezcla resultante se agitó a 27 ºC durante 40 minutos. Esto fue seguido por la adición en gotas de (E)-3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]prop-2-enoato de etilo (3 g, 6,87 mmol) en DMSO (50 mL) y THF (20 mL), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 27 ºC durante 16 horas. Luego de finalizar, la reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). El filtrado se lavó con agua helada (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml). Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo/agua) para proporcionar 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato (1,8 g, 3,84 mmol, 55,91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 451,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Se agregó DIBAL-H (25 % en tolueno) (1,66 g, 11,66 mmol) a una solución de 2-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato (1,5 g, 3,33 mmol) en THF (20 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[[4-[6-[2-(hidroximetil)ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,25 mmol, 67,69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 409,26 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Se agregó periodinano Dess-Martin (3,64 g, 8,58 mmol) a una solución de N-[[4-[6-[2-(hidroximetil)ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,45 mmol) en DCM (20 mL), a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se controló mediante LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se filtró a través de célite y se inactivó con una solución de bicarbonato y sulfato de sodio 1:1. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2) y se lavó con agua (50 mL) y una solución de salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto en bruto, que se purgó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-(2-formilciclopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 1,76 mmol, 71,85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 407,27 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (276,49 mg, 688,85 µmol) en metanol (5 mL) y 1,2-dicloroetano (5 mL) se agregaron acetato de sodio (84,76 mg, 1,03 mmol), ácido acético (62,05 mg, 1,03 mmol, 59,10 µL) y tamices moleculares (0,15 g, 344,42 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de agregar N-[[4-[6-(2-formilciclopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,14 g, 344,42 µmol) y la reacción se calentó a 70 ºC durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente seguido de la adición de Si-CBH (0,15 g, 2,59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, mientras que se monitoreó el progreso de la reacción mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se filtró a través de célite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 141,61 µmol, 41,12 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 678,42 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

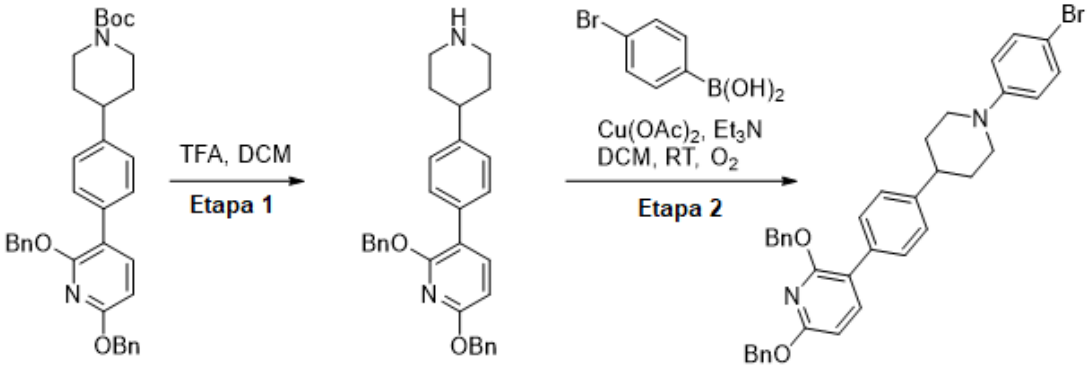
A una solución agitada de N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 147,53 µmol) en DCM (5 mL) se le agregó HCl 4 M en dioxano (1 mL) en gotas a 0 ºC. Luego, la reacción se agitó a 27 ºC durante 3 horas. Luego de finalizar, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]ciclopropil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona sólida (0,090 g, 142,54 µmol, 96,62 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 578,23 $[M+H]^+$.

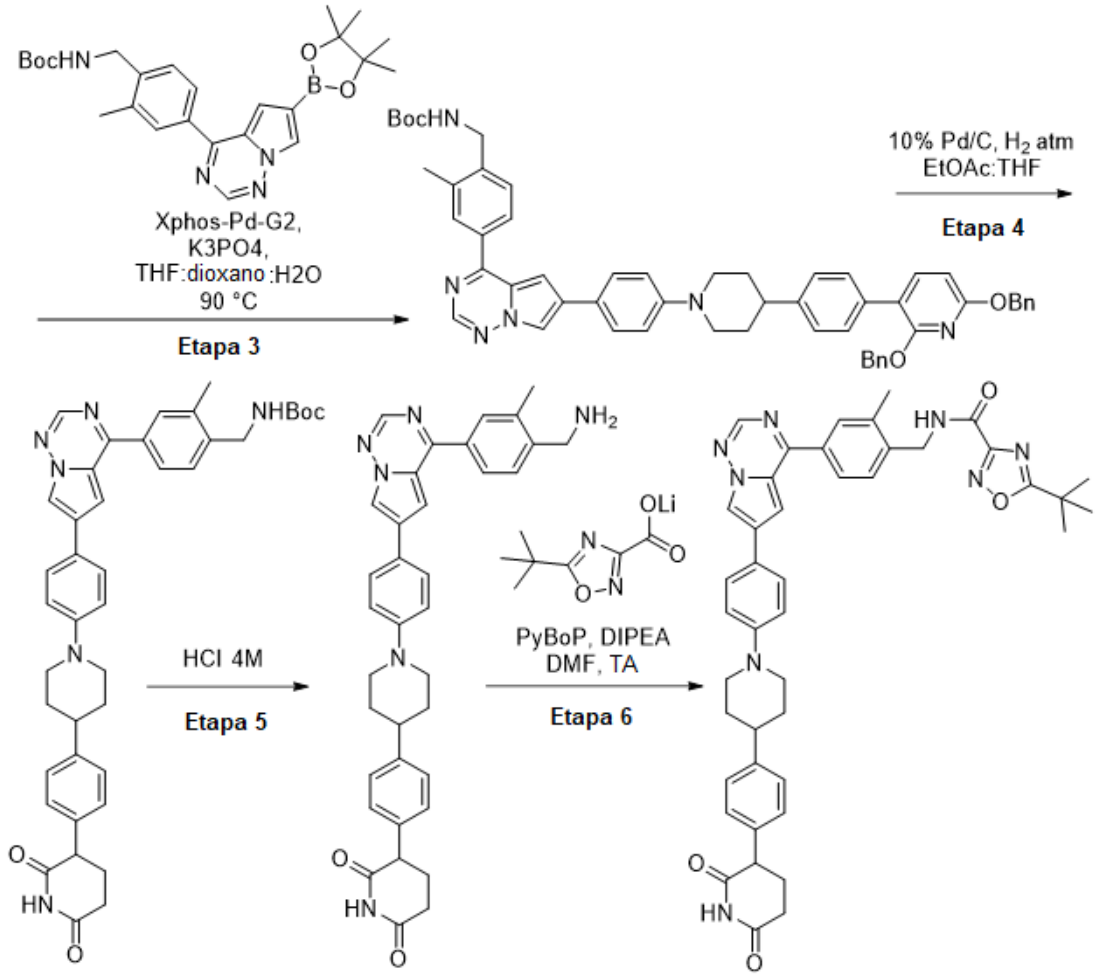
Etapa 7:

A una solución de 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]ciclopropil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,09 g, 146,54 µmol, sal de HCl) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (51,91 mg, 293,08 µmol) en DMF (5 mL), se le agregó DIPEA (113,64 mg, 879,24 µmol, 153,15 µL) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de PyBOP (152,52 mg, 293,08 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Luego de completar la reacción, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de ácido fórmico 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (25 mg, 31,50 µmol, 21,50 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H),

6,97-6,93 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,06-1,04 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 730,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,82 mmol) en DCM (20 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón se le agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,40 g, 64,90 mmol, 5 mL). La reacción se agitó a -78 ºC durante 3 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se trituró con éter para proporcionar 2,6-dibenciloxi-3-[4-(4-piperidil)fenil]piridina (1g, 95,9 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 451,26 $[M+H]^+$

Etapa 2:

Se purgó una solución de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,82 mmol) y trietilamina (1,84 g, 18,16 mmol, 2,53 mL) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente con oxígeno. Se agregó ácido (4-bromofenil)borónico (729,36 mg, 3,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se agregó diacetato de cobre (659,66 mg, 3,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y se llevó a cabo la extracción con el uso de EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y una solución de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,6-dibenciloxi-3-[4-[1-

(4-bromofenil)-4-piperidil]fenil]piridina (1g, 68,3 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 607,05 $[M+H]^+$

Etapa 3:

Una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-[4-[1-(4-bromofenil)-4-piperidil]fenil]piridina (0,450, 743,11 µmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente se purgó con argón durante 10 min. Se agregó N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (690,15 mg, 1,49 mmol) y fosfato de tripotasio (473,21 mg, 2,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó XPhos Pd G2 (58,47 mg, 74,31 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 horas. El residuo se inactivó con agua (60 mL) y la extracción se llevó a cabo con el uso de EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-50 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 278,08 µmol, 37,42 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 863,46 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,21 (m, 18H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90-3,93 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 13H).

Etapa 4:

A N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,280 g, 324,43 µmol) agitado, en acetato de etilo (5 mL) y THF (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó paladio sobre carbono (0,280 g, 2,63 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (60 mg, 14,5 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 685,22 $[M+H]^+$.

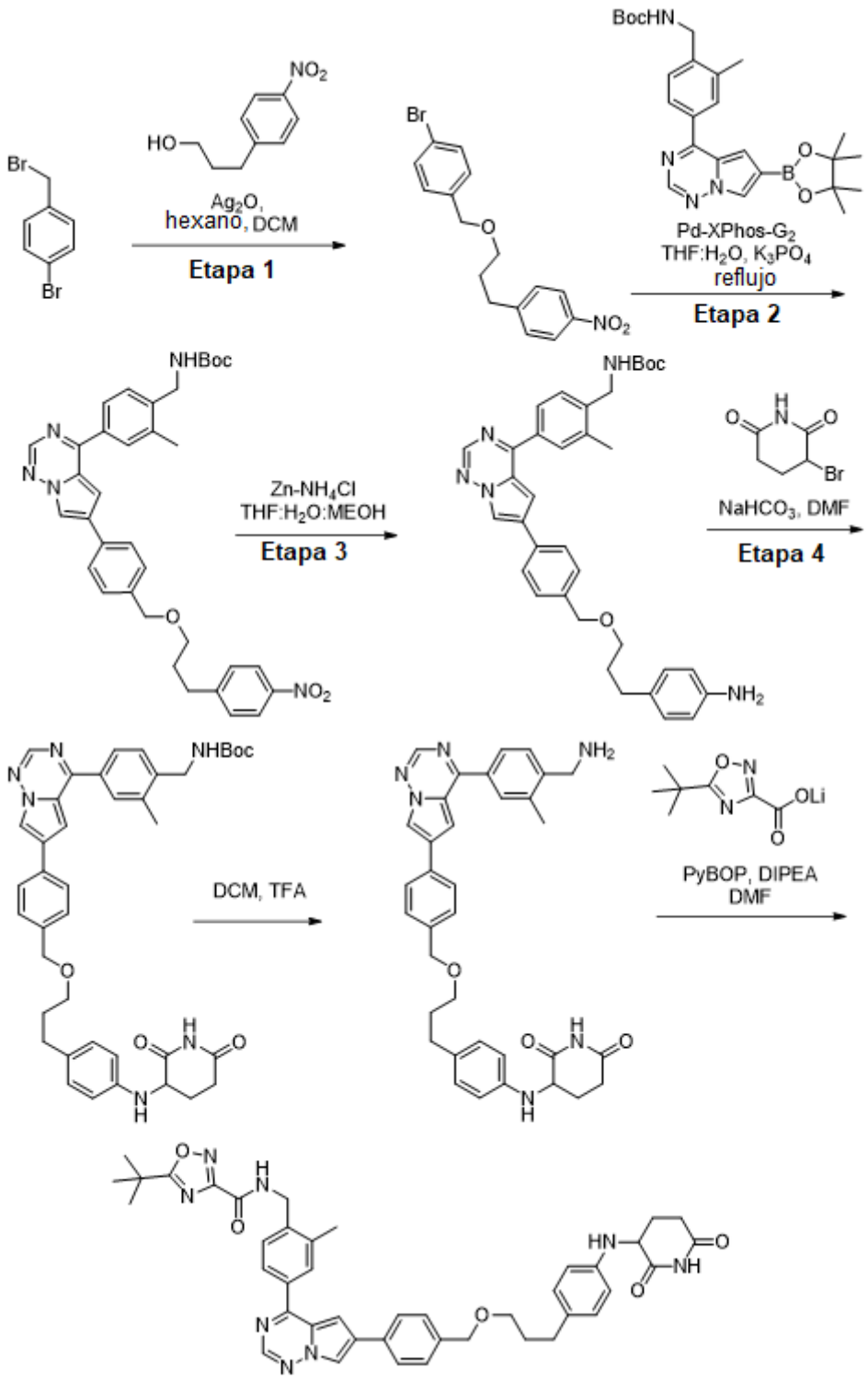
Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,06 g, 87,61 µmol) se en DCM (2 mL) a 0°C en una atmósfera de argón se le agregó una solución de clorhidrato de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evaporación seguida de trituración con éter proporcionó clorhidrato de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (50 mg, 53,5 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 585,41 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]-4-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,06 g, 102,62 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (36,14 mg, 205,23 µmol) in DMF (2 mL) a 0 °C en una atmósfera de argón N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (132,62 mg, 1,03 mmol, 178,74 µL). Se agregó benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (106,80 mg, 205,23 µmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (20,5 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 6H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,91-3,81 (m, 4H), 2,97 (bs, 2H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 737,14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

En un vial de 30 mL que contiene 3-(4-nitrofenil)propan-1-ol (1 g, 5,52 mmol) y 1-bromo-4-(bromometil)benceno (2,07 g, 8,28 mmol) en DCM (5 mL) y hexano (5 mL) se le agregó óxido de plata (2,05 g, 16,56 mmol) bajo una atmósfera inerte. Se agregaron tamices moleculares (1 g, 5,52 mmol) y se desgasificó, seguido del calentamiento del vial a 60 ºC durante 16 horas en la oscuridad.

La mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con DCM, y se concentró el filtrado resultante. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para proporcionar 1-[3-[(4-bromofenil)metoxi]propil]-4-nitro-benceno (1,1 g, 2,80 mmol, 50,65 % de rendimiento) como un líquido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 350,32 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 10 mL que contiene una solución de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 430,70 µmol) y 1-[3-[(4-bromorenil)metoxi]propil]-4-nitro-benceno (181,00 mg, 516,84 µmol) en dioxano (2,50 mL) se le agregó fosfato de potasio tribásico anhidro (228,56 mg, 1,08 mmol) en agua (2,50 mL) y se purgó con argón durante 10 minutos. Luego se agregó Xphos Pd G2 (36,46 mg, 46,33 µmol) y se desgasificó. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[4-[3-(4-nitrofenil)propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 302,78 µmol, 70,30 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 608,22 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-[4-[3-(4-nitrofenil)propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,250 g, 411,39 µmol) en agua (2 mL) se le agregó cloruro de amonio (176,04 mg, 3,29 mmol, 115,06 µL) y polvo de cinc (3,29 mmol) luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 15 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[3-(4-aminofenil)propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,12 g, 145,40 µmol, 35,34 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 578,50 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[3-(4-aminofenil)propoximetil]fenil]pirrolo[2,1 f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 259,64 µmol) en DMF (3 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (174,49 mg, 2,08 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se le agregó 3-briomopiperidina-2,6-diona (199,42 mg, 1,04 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 ºC en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-70 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propoximetil]phenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-

fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,1 g, 139,37 µmol, 53,68 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 689,42 $[M+H]^+$.

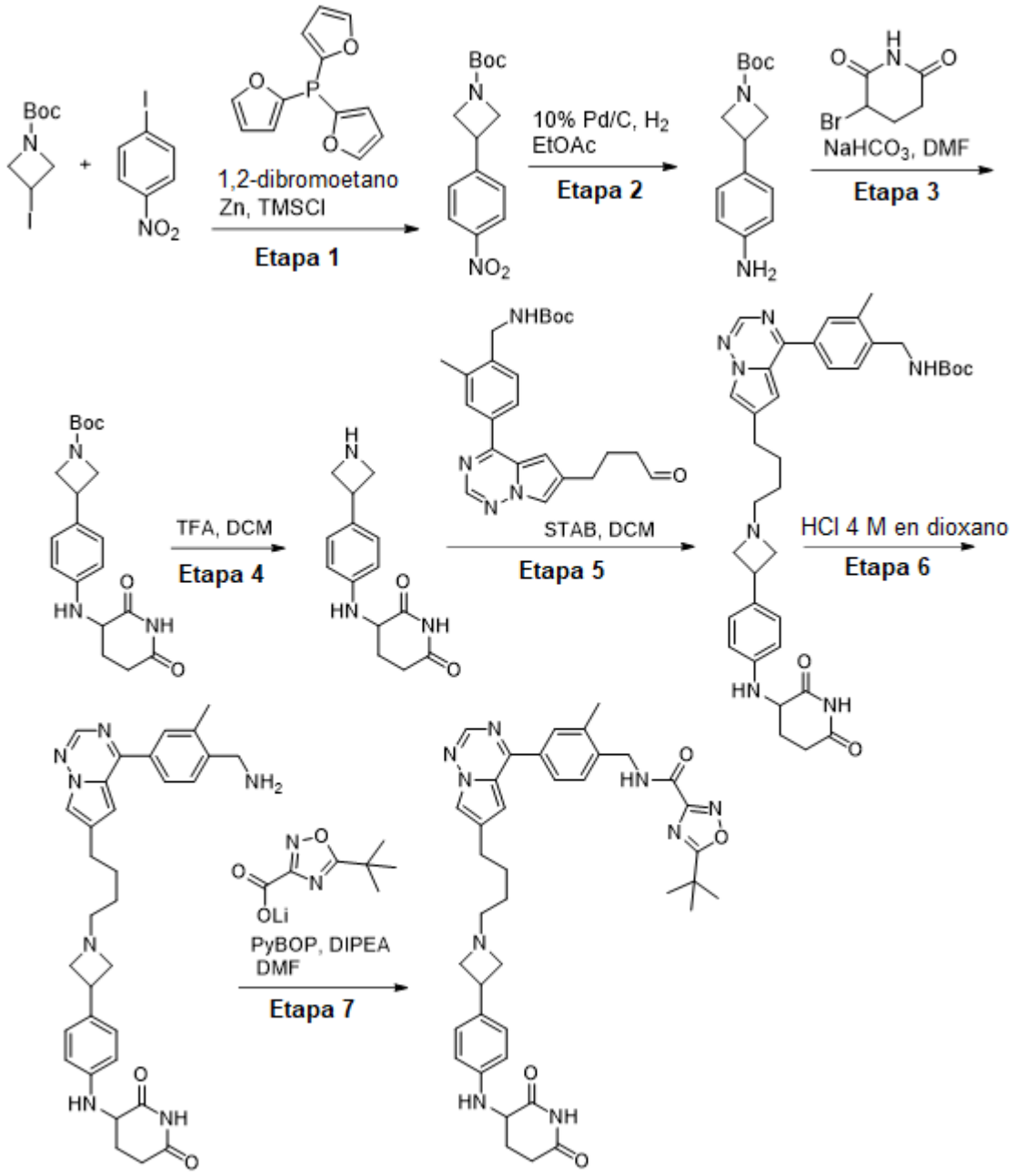
Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,075 g, 108,88 µmol) en DCM (2 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (248,30 mg, 2,18 mmol, 167,77 µL) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con dietil éter para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]metoxi]propil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,070 g, 93,64 µmol, 86,00 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 589,41 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (24,43 mg, 138,75 µmol) en DMF (4 mL) se le agregó DIPEA (71,73 mg, 554,99 µmol, 96,67 µL) seguido de pyBOP (96,27 mg, 185,00 µmol), luego se agregó 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]feni]metoxi]propil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,065 g, 92,50 µmol, sal de TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Luego de finalizar, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de ácido trifluoroacético 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]propoximetil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (17,6 mg, 19,88 µmol, 21,49 % de rendimiento) como un semisólido amarillo verdoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,62 (bs, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,50 (s, 5H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 741,13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



Etapa 1:

Se agregó 1,2-dibromoetano (318,28 mg, 1,69 mmol, 0,146 mL) a una suspensión agitada vigorosamente de polvo de cinc en THF (3,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la suspensión resultante se calentó a 55 ºC durante 10 minutos. Se agregó cloro(trimetil)silano (172,91 mg, 1,59 mmol, 0,202 mL) en THF (1,75ml) a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 4 minutos, se agregó una solución de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 10,60 mmol) en THF (3,5 ml) en gotas durante un período de 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregaron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona;paladio (0,155 g, 169,27

µmol) y tris(2-furil)fosfano (0,143 g, 615,92 µmol) seguido de 1-yodo-4-nitro-benceno (2,9 g, 11,65 mmol) en THF (18 ml). La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 16 h. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio saturado y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 10 % en éter de pet) para proporcionar 3-(4-nitrofenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 5,81 mmol, 49,88 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 264,11 $[M+H]^+$

Etapa 2:

A una solución agitada de 3-(4-nitrofenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,80 mmol) en acetato de etilo (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó paladio (0,3 g, 2,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(4-aminofenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,45g, 79,5 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 249,26 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 3-(4-aminofenil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,81 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (1,04 g, 5,44 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón se le agregó carbonato de hidrógeno de sodio (913,41 mg, 10,87 mmol, 422,87 µL), y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría 100 ml, y se formó un precipitado sólido y se filtró. Este precipitado se secó bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 1,27 mmol, 70,26 % de rendimiento) como un sólido verde. LC-MS (ES^-): *m/z* 358,25 $[M-H]^-$

Etapa 4:

A una solución agitada de 3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidina-1-carboxilato (520 mg, 1,45 mmol) en DCM (5 mL) a 0 ºC se le agregó ácido trifluoroacético (222,00 mg, 1,95 mmol, 0,15 mL) en gotas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto. El material en bruto se trituró con Et2O para proporcionar sal de ácido trifluoroacético 3-[4-(azetidin-3-il)anilino]piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,30 mmol, 90,03 % de rendimiento) como un sólido negro-marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 260,48 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de sal de ácido trifluoroacético de 3-[4-(azetidin-3-il)anilino]piperidina-2,6-diona (0,15 g, 401,79 µmol) en DCM (10 mL) se le agregó trietilamina (40,66 mg, 401,79 µmol, 56,00 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minuto, luego se le agregó N-

[[2-metil-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (164,13 mg, 401,79 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (85,16 mg, 401,79 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de célite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3g, 90,8 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 650,49 $[M-H]^-$.

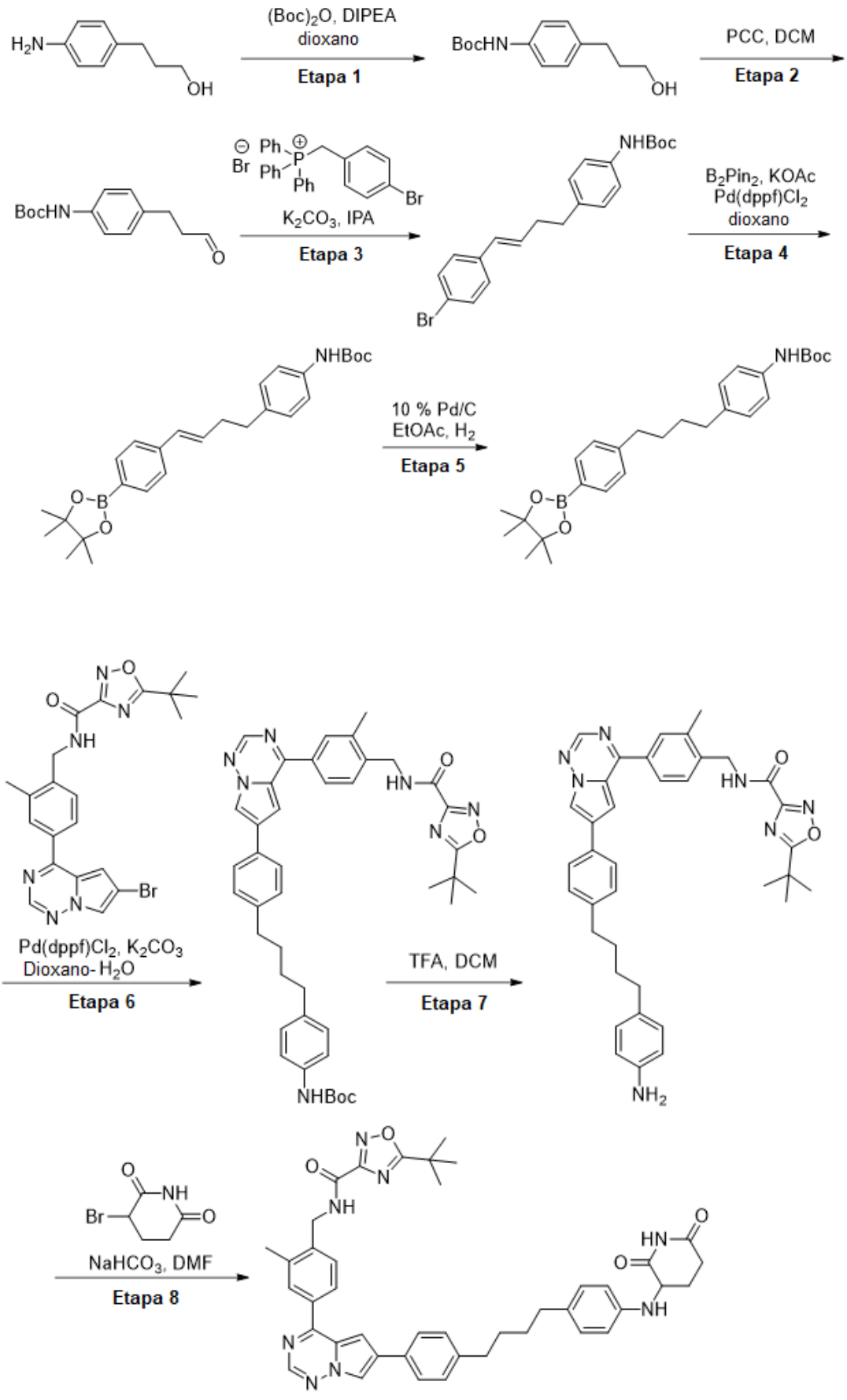
Etapa 6:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,150 g, 230,13 µmol) en DCM (1 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón se le agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (800,00 mg, 21,94 mmol, 1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se lavó con éter para proporcionar 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]azetidin-3-il]anilino]piperidina-2,6-diona (0,1g, 70,7 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 550,55 $[M-H]^-$.

Etapa 7:

A una solución agitada de clorhidrato de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]azetidin-3-il]anilino]piperidina-2,6-diona (0,150 g, 255,04 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (95,76 mg, 543,79 µmol) en DMF (1 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de argón se le agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (35,14 mg, 271,90 µmol, 47,36 µL) y benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (141,49 mg, 271,90 µmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y luego se agitó a 25 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material en bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 5-tert-butil-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]azetidin-1-il]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida(0,022 g, 30,44 µmol, 11,20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,65 (bs, 1H), 9,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (bs, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 702,34 $[M-H]^-$.

Ejemplo 149. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]butil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**


(Boc)2O, DIPEA
dioxano
Etapa 1
PCC, DCM
Etapa 2
K2CO3, IPA
Etapa 3
B2Pin2, KOAc
Pd(dppf)Cl2
dioxano
Etapa 4
10 % Pd/C
EtOAc, H2
Etapa 5
Pd(dppf)Cl2, K2CO3
Dioxano-H2O
Etapa 6
TFA, DCM
Etapa 7
NaHCO3, DMF
Etapa 8

Etapa 1:

A una solución agitada de 3-(4-aminofenil)propan-1-ol (1,2 g, 7,94 mmol) en 1-4 dioxano (15 mL) se le agregó DIPEA (6,15 g, 47,62 mmol, 8,29 mL), terc-butoxicarbonil terc-butilo carbonato (2,60 g, 11,90 mmol, 2,73 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas, mientras que el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Al completarse, la reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[4-(3-hidroxipropil)fenil]carbamato de terc-butilo (1,8 g, 6,45 mmol, 81,22 % de rendimiento) como un líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 5,2 Hz, 1Hz), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[4-(3-hidroxipropil)fenil]carbamato de terc-butilo (1,2 g, 4,77 mmol) en DCM (15 mL) se le agregaron célite (1,2 g, 4,77 mmol) seguido de clorocromato de piridinio, 98 % (2,06 g, 9,55 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora mientras que el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Luego de completar la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con DCM (200 mL). El filtrado se evaporó hasta secar para proporcionar N-[4-(3-oxopropil)fenil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 2,05 mmol, 42,84 % de rendimiento) como un compuesto gomoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,78-2,71 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[4-(3-oxopropil)fenil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 3,61 mmol) en alcohol isopropílico (10 mL) se le agregaron carbonato de potasio, anhidro, 99 % (1,50 g, 10,83 mmol) seguido de bromuro de (4-bromobencil)trifenilfosfonio (1,85 g, 3,61 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a reflujo a 80 ºC durante 16 horas y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se evaporó hasta secar, y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-5 % en éter de pet) para proporcionar N-[4-[(E)-4-(4-bromofenil)but-3-enil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 1,90 mmol, 52,67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 346,29 [M-56+H]$^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[4-[(E)-4-(4-bromofenil)but-3-enil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,25 g, 621,39 µmol) en dioxano (5 mL) se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (236,69 mg, 932,08 µmol), acetato de potasio (182,95 mg, 1,86

mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Luego, se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (45,47 mg, 62,14 µmol) y la reacción se sometió a reflujo a 100 ºC durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de célite. Luego, el filtrado se lavó con una solución de salmuera y la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante Biotage® Isolera (acetato de etilo al 0-20 % en éter de pet) para proporcionar N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]but-3-enil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,25 g, 534,06 µmol, 85,95 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 448,58 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

A una solución de N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]but-3-enil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,250 g, 556,31 µmol) en acetato de etilo (5 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 %, tipo 487, seco (59,20 mg, 556,31 µmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas mientras que se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante Biotage® Isolera para proporcionar N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]butil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 332,30 µmol, 59,73 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 352,51 $[M-100+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,05 g, 106,53 µmol) y N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]butil]fenil]carbamato de terc-butilo (72,13 mg, 159,80 µmol) en dioxano (5 mL) se le agregó carbonato de potasio, anhidro, 99 % (29,45 mg, 213,07 µmol) en agua (2 mL). Esto es seguido por la adición de $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (7,80 mg, 10,65 µmol) y la mezcla se purgó con argón durante 10-15 minutos. Luego, se calentó a 80 ºC durante 8 horas mientras que se monitorea mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-40 % en éter de pet) para proporcionar N-[4-[4-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]butil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,05 g, 39,22 µmol, 36,82 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 712,14 $[M-H]^-$.

Etapa 7:

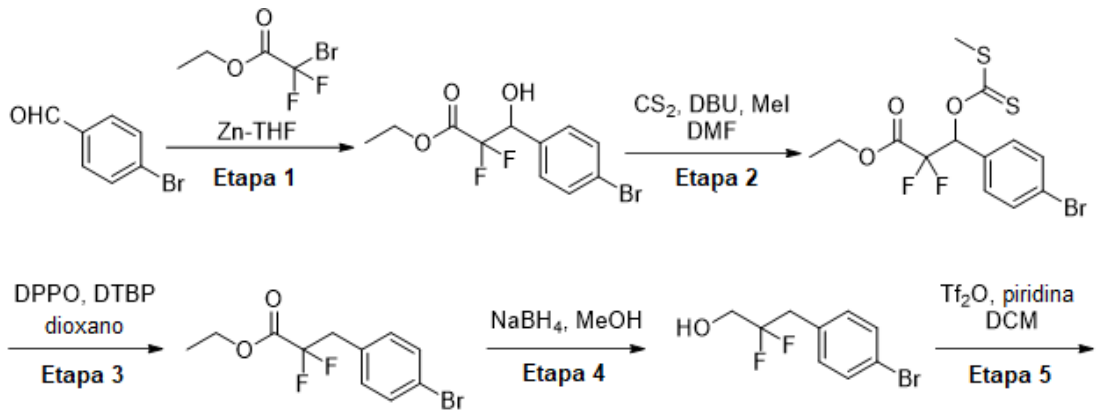
A una solución agitada de N-[4-[4-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]fenil]butil]fenil]carbamato de terc-butilo (0,300 g, 420,25 µmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (479,18 mg, 4,20 mmol, 323,77 µL), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 40 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con tolueno y dietil éter para proporcionar una sal de TFA de N-[[4-[6-[4-

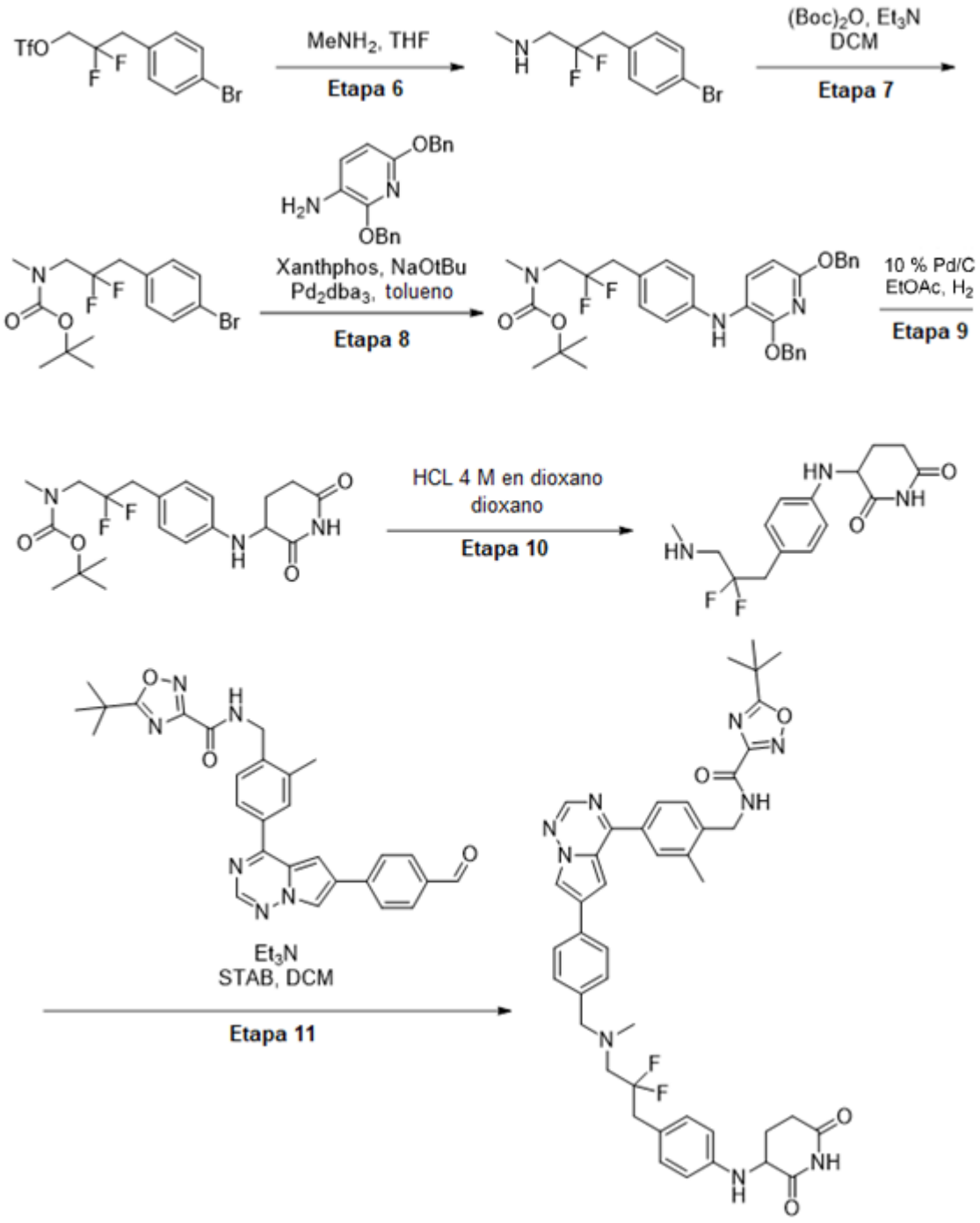
[4-(4-aminofenil)butil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,27 g, 293,09 µmol, 69,74 % de rendimiento) como un líquido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 614,73 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se le agregó a una solución de sal de TFA de N-[[4-[6-[4-[4-(4-aminofenil)butil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,150 g, 206,11 µmol) en DMF (4 mL) bicarbonato de sodio (138,52 mg, 1,65 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos antes de agregar 3-bromopiperidina-2,6-diona (118,72 mg, 618,32 µmol) y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas mientras se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se filtró a través de célite y el filtrado se lavó con una solución de salmuera y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de ácido fórmico de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]butil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (12 mg, 15,40 µmol, 7,47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06-8,01(m, 2H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,73-2,52 (m, 4H), 2,50 (s, 5H), 2,08-2,07 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 725,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-metil-amino]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

A una solución agitada de cinc (21,21 g, 324,29 mmol) en THF (300 mL) se le agregó 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (59,24 g, 291,86 mmol, 37,50 mL) en gotas a 0 ºC y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Luego, se agregó 4-bromobenzaldehído (30,0 g, 162,15 mmol) en THF (30 mL) en gotas a temperatura ambiente, y la reacción se calentó a 55 ºC durante 3 horas mientras el progreso se monitoreó mediante TLC. Luego de finalizar la reacción, la solución se enfrió hasta 25 ºC, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con una solución de $KHSO_4$ 1 M (2 x 50 mL) y

salmuera (50 mL). Luego, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 35 % en éter de pet) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propanoato (20,0 g, 58,23 mmol, 35,91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 3H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propanoato (10 g, 32,35 mmol) en DMF (100 mL) se le agregó 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (29,55 g, 194,11 mmol, 28,97 mL) y metanoditiona (24,63 g, 323,52 mmol) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente antes de agregar yodometano (41,33 g, 291,16 mmol, 18,13 mL) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas adicionales a esta temperatura. Luego, la mezcla de reacción se separó en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-3-metilsulfanilcarbotioiloxi-propanoato de etilo (9 g, 15,78 mmol, 48,77 % de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3:

Una solución de 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-3-metilsulfanilcarbotioiloxi-propanoato de etilo (2 g, 5,01 mmol), fenilfosfonoilbenceno (2,53 g, 12,52 mmol) y 2-terc-butilperoxi-2-metil-propano (732,47 mg, 5,01 mmol) en 1,4 dioxano (20 mL) se agitó durante 16 horas a 100 ºC, mientras que el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Luego de que se completó la reacción, se agregó agua fría a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Luego, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propanoato de etilo (1,2 g, 4,09 mmol, 81,73 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 265,31 $[M\text{-}C_2H_5+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propanoato (1,5 g, 5,12 mmol), borohidruro de sodio (1,94 g, 51,18 mmol) en metanol (15 mL) se agitó durante 16 horas a 45 ºC. Se utilizó TLC para monitorear el progreso de la reacción. Luego de la reacción se completó, se concentró al vacío, se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice 100-200 mesh) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propan-1-ol (1,050 g, 4,18 mmol, 81,72 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 251,00 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propan-1-ol (0,37 g, 1,47 mmol) en DCM (8 mL) se le agregaron piridina (582,85 mg, 7,37 mmol, 595,96 µL) y trifluorometanosulfónico anhidro (1,04 g, 3,68 mmol, 618,73 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se inactivó mediante una solución de bicarbonato de sodio saturado y se dividió en partes entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120 mesh, acetato de etilo al 0-10 % en éter de pet) para proporcionar [3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propil] trifluorometanosulfonato (0,32 g, 810,17 µmol, 54,98 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51-7,49 (m, 2H), 7,15 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 16,0 Hz, 2H).

Etapa 6:

Una solución de [3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propil] trifluorometanosulfonato (0,450 g, 1,17 mmol), metilamina (291,82 mg, 9,40 mmol, 324,61 µL) en THF (10 mL) durante 5 horas a 45 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-N-metil-propan-1-amina (0,300 g, 1,02 mmol, 87,04 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 264,08 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución de 3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-N-metil-propan-1-amina (0,200 g, 757,26 µmol), trietilamina (153,25 mg, 1,51 mmol, 211,09 µL) y terc-butoxicarbonil terc-butil carbonato (198,32 mg, 908,71 µmol, 208,54 µL) en DCM (4 mL) se agitó durante 12 horas a 0-25 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60-120 mesh) para proporcionar N-[3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,270 g, 726,47 µmol, 95,93 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 264,12 $[M-100+H]^+$.

Etapa 8:

A una solución de N-[3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,250 g, 686,39 µmol), N-[3-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,250 g,

686,39 µmol), sodio;2-metilpropan-2-olato (197,89 mg, 2,06 mmol), Xantphos (79,43 mg, 137,28 µmol) y (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona;paladio (62,85 mg, 68,64 µmol) en tolueno (5 mL) se purgó con gas de argón durante 10 minutos. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100 ºC, mientras que el progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto N-[3-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,325 g, 424,39 µmol, 61,83 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 588,45 $[M-H]^-$.

Etapa 9:

A una solución agitada de N-[3-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,100 g, 169,59 µmol) en acetato de etilo (5 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (tipo 487, 50 mg). Luego, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite, que se lavó con metanol. Los elementos orgánicos se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto N-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,050 g, 76,56 µmol, 45,15 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 410,40 $[M-H]^-$.

Etapa 10:

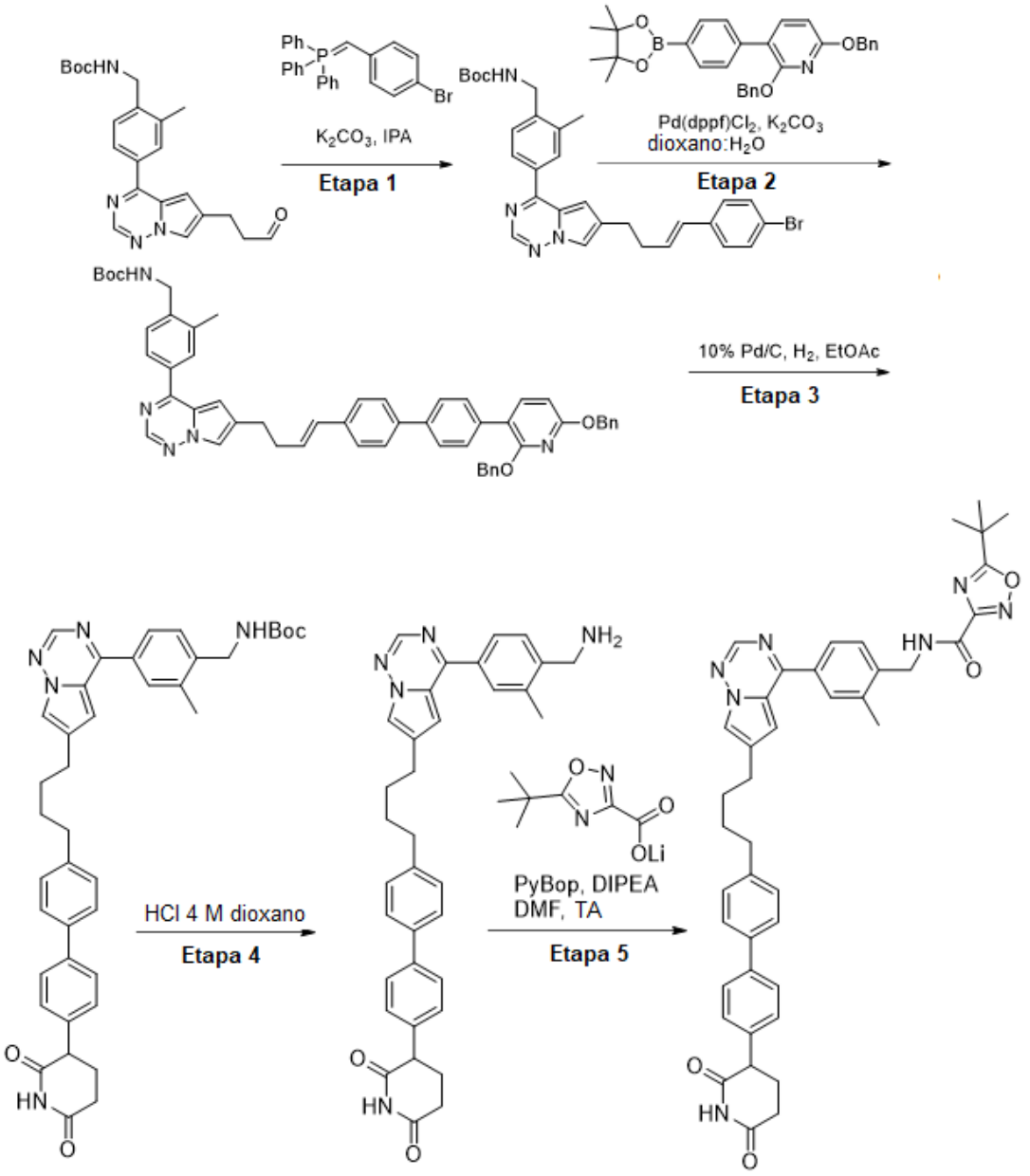
A una solución agitada de N-[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,200 g, 486,10 µmol) se en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4 mL) se agitó durante 2 horas 0-25 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. La masa de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se lavó con dietil éter para proporcionar 3-[4-[2,2-difluoro-3-(metilamino)propi]anilino]piperidina-2,6-diona (0,150 g, 404,72 µmol, 83,26 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 312,42 $[M+H]^+$.

Etapa 11:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[2,2-difluoro-3-(metilamino)propil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,06 g, 172,52 µmol) en DCE (6 mL) y metanol (2 Ml) se agregaron acetato de sodio (113,22 mg, 1,38 mmol), ácido acético (82,88 mg, 1,38 mmol, 78,93 µL) y un tamiz molecular (80 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de agregar 5-*terc*-butil-N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (93,85 mg, 189,77 µmol) y la reacción se calentó a 60 ºC durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de Si-CBH (50,00 mg, 862,60 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas adicionales, mientras que el progreso de

la reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con metanol y DCE. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep para proporcionar sal de TFA de 5-*terc*-butil-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-2,2-difluoro-propil]-metil-amino]metil]fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (27,9 mg, 29,72 µmol, 17,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 4H), 7,66 (bs, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (bs, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,42-3,10 (m, 5H), 2,75-2,68 (m, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 790,16 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]butil] pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[2-metil-4-[6-(3-oxopropil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,60 g, 1,52 mmol) en propan-2-ol (6 mL) se le agregó carbonato de potasio (420,43 mg, 3,04 mmol) seguido de (4-bromobencilideno)trifenil- λ^5-fosfano (656,03 mg, 1,52 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80 ºC durante 4 horas. Luego de finalizar, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó bajo sulfato de sodio y se concentró bajo un vacío alto para proporcionar le producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh)

para proporcionar N-[[4-[6-[(E)-4-(4-bromofenil)but-3-enil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,50 g, 849,34 µmol, 55,84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 547,18 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[(E)-4-(4-bromofenil)but-3-enil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,40 g, 730,61 µmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se le agregó 2,6-dibenciloxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (432,58 mg, 876,74 µmol) seguido de carbonato de sodio (154,87 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de agregar $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (53,46 mg, 73,06 µmol) y la reacción se calentó a 90 ºC durante 16 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para proporcionar N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]fenil]but-3-enil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,30 g, 323,74 µmol, 44,31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 834,65 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]fenil]but-3-enil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,30 g, 359,71 µmol) en acetato de etilo (5 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % en peso, tipo 487, seco (306,24 mg, 2,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite, se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 212,07 µmol, 58,96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 656,56 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

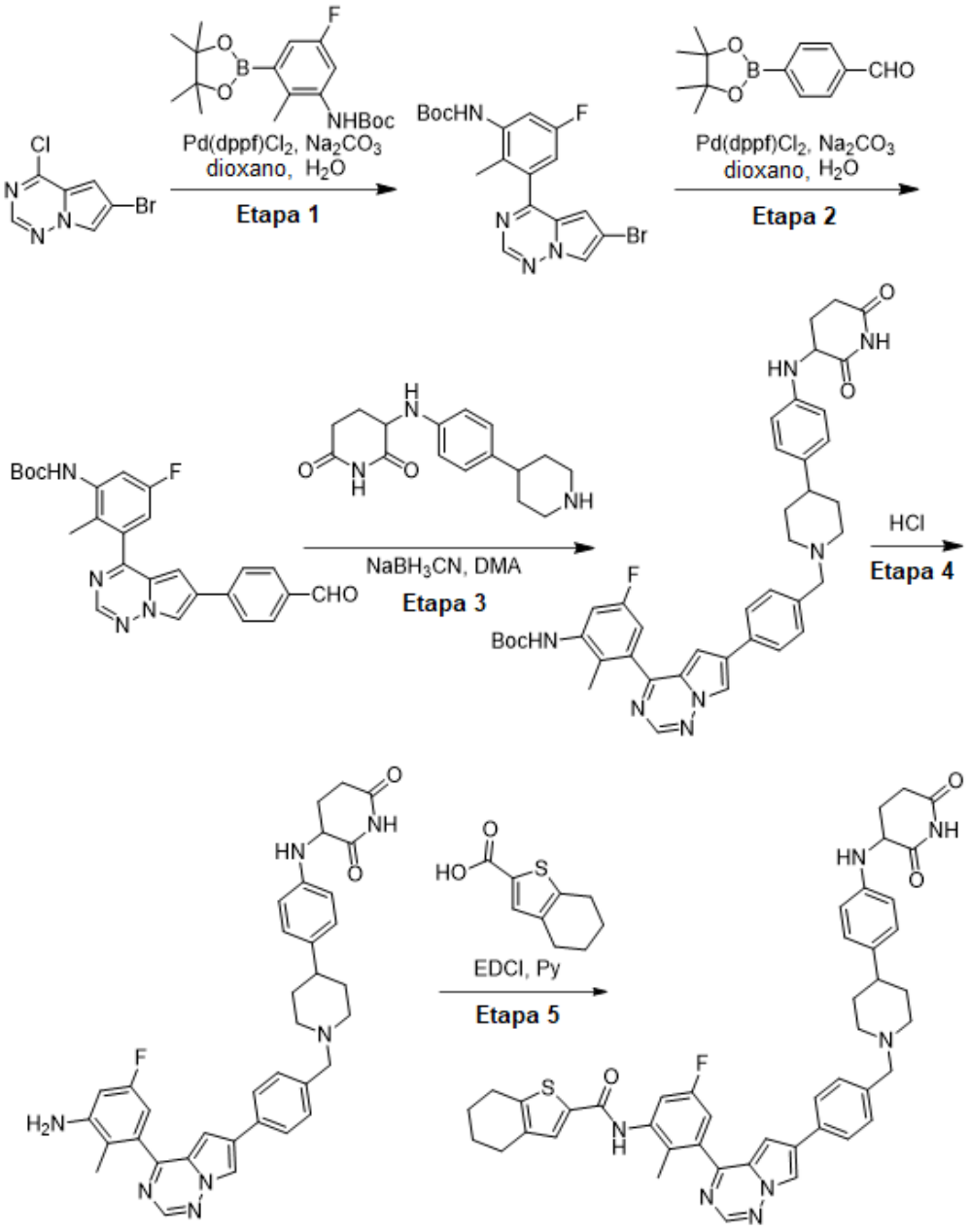
A una solución agitada de N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,05 g, 76,01 µmol) en DCM (1 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con dietil éter para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[4-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,05 g, 75,74 µmol, 99,64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 556,53 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

A una solución de sal de HCl de 3-[4-[4-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]butil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (0,10 g, 168,31 µmol) en DMF (2 mL) se le agregaron (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (61,61 mg, 349,89 µmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (217,53 mg, 1,68 mmol, 293,16 µL) a 30 °C. Luego se le agregó benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonii;hexafluorofosfato (175,17 mg, 336,62 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada, y el sólido resultante se filtró mediante el uso de un embudo sinterizado, se lavó con agua y se secó con vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purifica mediante HPLC prep para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamida (24 mg, 33,22 µmol, 19,73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 710,22 [M+H]$^+$.

Ejemplo 152. Síntesis de N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-iil)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida



Etapa 1:

Una mezcla de 6-bromo-4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (600 mg, 2,58 mmol), (5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (WO2016079669) (906,51 mg, 2,58 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (210,78 mg, 258,10 µmol) y carbonato de potasio (1,07 g, 7,74 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y agua (4 mL) se desgasificó y se purgó con gas de nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de pet/acetato de

etilo=100/1 a 5/1) para proporcionar (3-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (670 mg, 1,41 mmol, 54,47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 421,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A mezcla de (3-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (670 mg, 1,59 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (310,01 mg, 2,07 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (129,88 mg, 159,05 µmol) y carbonato de potasio (659,43 mg, 4,77 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con gas de nitrógeno tres veces y luego la mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinadas se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de pet/acetato de etilo=100/1 a 3/1) para proporcionar (5-fluoro-3-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (603 mg, 1,26 mmol, 79,48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 447,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de (5-fluoro-3-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (315 mg, 705,53 µmol) y 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (608,22 mg, 2,12 mmol) en DMA (3 mL) se le agregó DIPEA (455,92 mg, 3,53 mmol, 614,45 µL) y cianoborohidruro de sodio (443,37 mg, 7,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de pet/acetato de etilo=100/1 a 1/2) para proporcionar (3-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (456 mg, 517,09 µmol, 73,29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 718,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de (3-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamato de terc-butilo (615 mg, 856,75 µmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (16 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 610 mg de producto en bruto, 500 mg de los cuales se purificaron mediante HPLC inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um, fase móvil: [agua (HCl al 0,05 % v/v)-ACN];B %:21 %-41 %, 6,5 min) para proporcionar sal de HCl 3-((4-(1-(4-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-

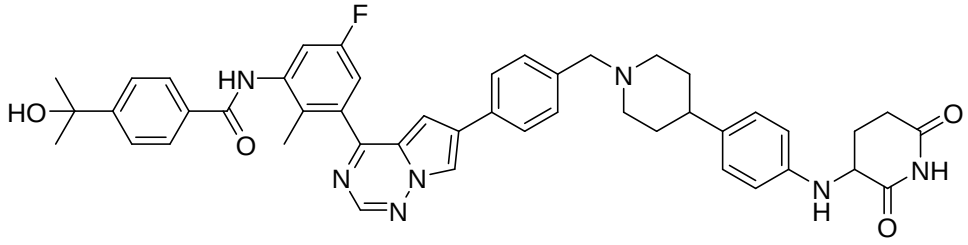
il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (310 mg, 462,03 µmol, 53,93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES+): *m/z* 618,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 3-((4-(1-(4-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)bencil)piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (60 mg, 97,13 µmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (17,70 mg, 97,13 µmol) en piridina (1 mL) se le agregué 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina;clorhidrato(37,24 mg, 194,26 µmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se purificó una solución del producto en bruto en DMF (2 mL) mediante HPLC prep. (columna:Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10um,fase móvil:[agua (ácido fórmico al 0,225 %)-ACN];B%:23%-53%, 10min)] para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (22,61 mg, 26,30 µmol, 27,07 % de rendimiento) como un sólido verde. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 - 1,71 (m, 4 H) 1,71 - 1,87 (m, 6 H) 2,02 (br t, *J*=10,4 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,58 - 2,65 (m, 5 H) 2,74 - 2,81 (m, 3 H) 2,90 (br d, *J*=11,2 Hz, 3 H) 4,21 - 4,33 (m, 1 H) 5,63 (br d, *J*=7,2 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H) 6,95 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 7,35 (br d, *J*=8,0 Hz, 3 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,82 (s, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LC-MS (ES+): *m/z* 782,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153

El Ejemplo 153 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 152.

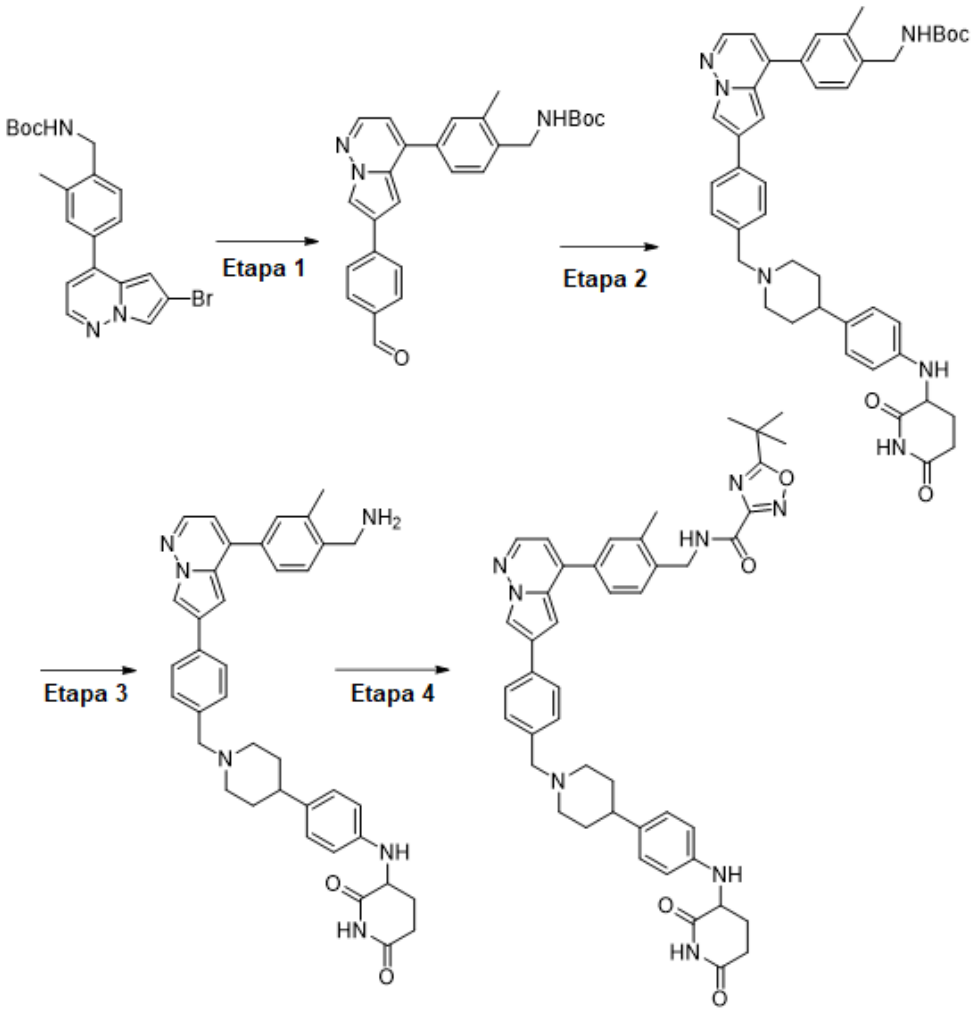


N-[3-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]pfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5-fluoro-2-metil-fenil]-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzamida.

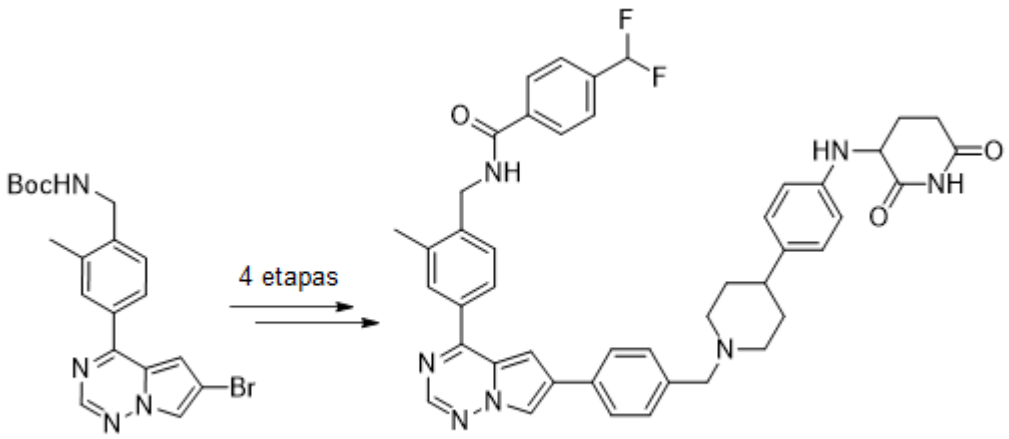
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,76 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,77 - 2,57 (m, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (br s, 4H), 1,91 - 1,52 (m, 6H), 1,46 (s, 6H).

LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780,32 [M+H]$^+$.

Ejemplo 154. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y condiciones de reacción son idénticas (con el uso de diferentes elementos básicos) al compuesto representativo del Ejemplo 61 mostrado a continuación.



Etapa 1:

N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato (0,15 g, 224,06 µmol, 38,87 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 442,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,12 g, 162,14 µmol, 59,66 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 713,6 $[M+H]^+$.

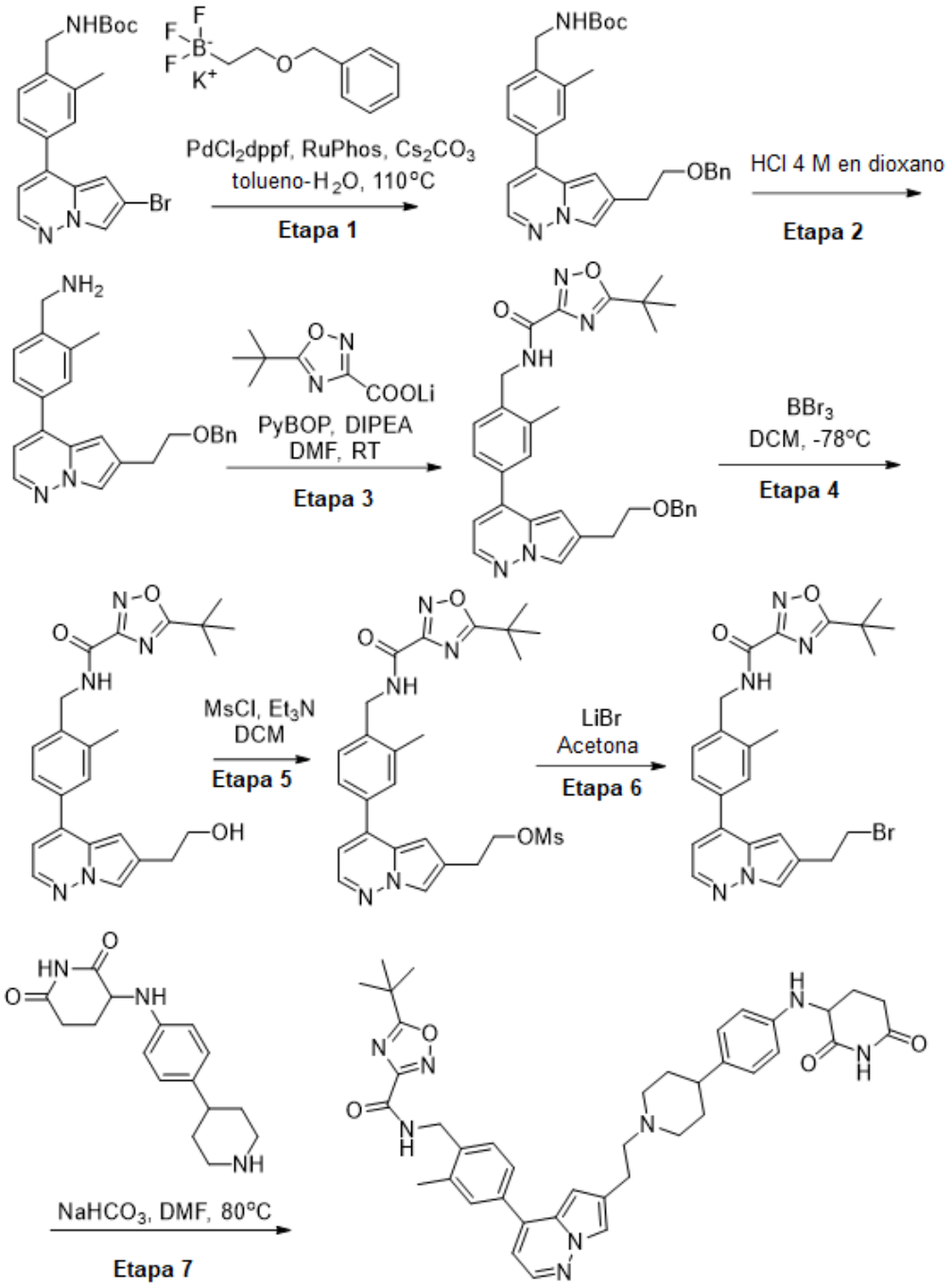
Etapa 3:

3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,1 g, 139,54 µmol, 82,89 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 611,3 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (37,6 mg, 40,91 µmol, 26,56 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,68-7,53 (m, 4H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,34-4,24 (m, 3H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,09-1,76 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

En un matraz de 25 ml se contiene la solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 2,40 mmol) y (2-benciloxietil)trifluoroborato de potasio (872,30 mg, 3,60 mmol) en tolueno (20 mL) se le agregó carbonato de cesio (1,96 g, 6,01 mmol) en agua (10 mL) y se purgó con argón durante 10 minutos. Luego, se le agregó a la mezcla RuPhos (112,08 mg, 240,21 µmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (131,82 mg, 180,15 µmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 16 horas mientras se monitoreó con TLC y LC-

MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante Biotage® Isolera (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,58 mmol, 65,68 % de rendimiento) como un líquido pegajoso verde pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 472,29 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,48 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó HCl dioxano 4 M (4 M, 3 mL) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos bajo una atmósfera inerte. La reacción se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con dietil éter para proporcionar sal de HCl de [4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metanamina (0,61 g, 1,42 mmol, 95,70 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 372,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (420,89 mg, 2,39 mmol) en DMF (10 mL) en una atmósfera inerte se le agregó DIPEA (1,24 g, 9,56 mmol, 1,67 mL) seguido de PyBOP (1,24 g, 2,39 mmol). Luego, sal de HCl de [4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metanamina (0,65 g, 1,59 mmol) en DMF se le agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente mientras se monitorea mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta secar bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,45 g, 782,05 µmol, 49,08 % de rendimiento) como un líquido pegajoso amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 524,7 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(2-benciloxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,45 g, 859,40 µmol) en DCM (5 mL) se le agregó tribromuro de boro (861,19 mg, 3,44 mmol) bajo una atmósfera inerte a -78 ºC y se mantuvo durante 1 hora mientras se monitorea mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ al 10 % y se extrajo con DCM, se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducido. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 % en éter de pet) para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-(2-hidroxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,15 g, 301,04 µmol, 35,03 % de rendimiento) como un líquido pegajoso

marrón pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 434,5 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un RBF de boca única de 25 ml, 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-hidroxietil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,13 g, 299,88 µmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se le agregó trietilamina (91,04 mg, 899,65 µmol, 125,39 µL), seguido de cloruro de metanosulfonilo (41,22 mg, 359,86 µmol, 27,85 µL), y la mezcla de reacción se lavó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se lavó varias veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La separación de la capa orgánica y la concentración bajo presión reducida proporcionó la masa en bruto, que, al triturarse con dietil éter, proporcionó metanosulfonato de 2-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il)etilo (0,1 g, 146,60 µmol, 48,89 % de rendimiento) como un semisólido amarillento. LC-MS (ES^+): *m/z* 512,6 $[M+H]^+$.

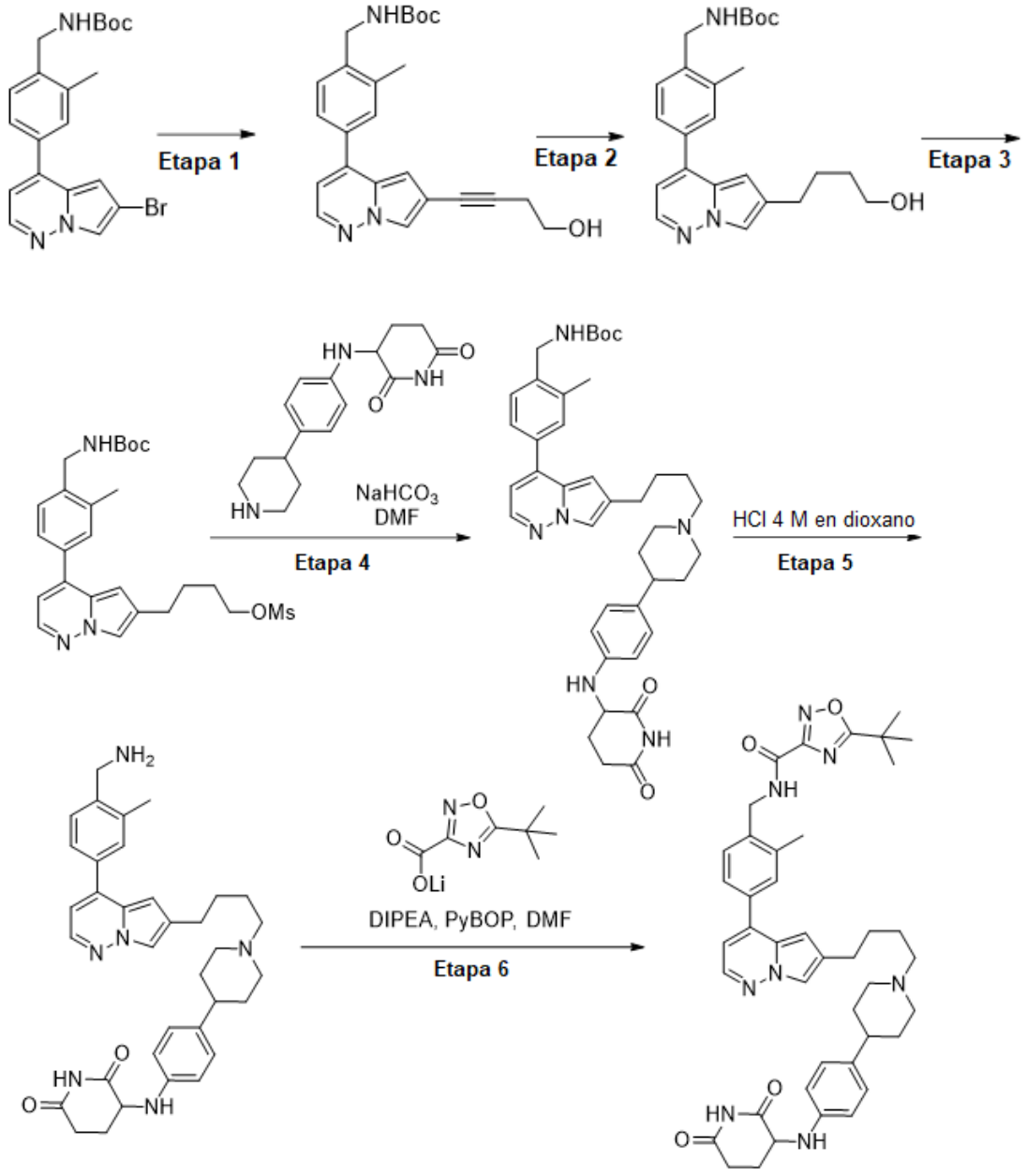
Etapa 6:

A una solución agitada de metanosulfonato de 2-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]etilo (0,150 g, 293,20 µmol) en acetona (5 mL) se le agregó bromuro de litio (38,19 mg, 439,80 µmol) de una sola vez en una atmósfera inerte. Luego, la mezcla de reacción se calentó la mezcla hasta 65 ºC durante 4 horas mientras se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de célite y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 496,3 $[M+H]^+$.

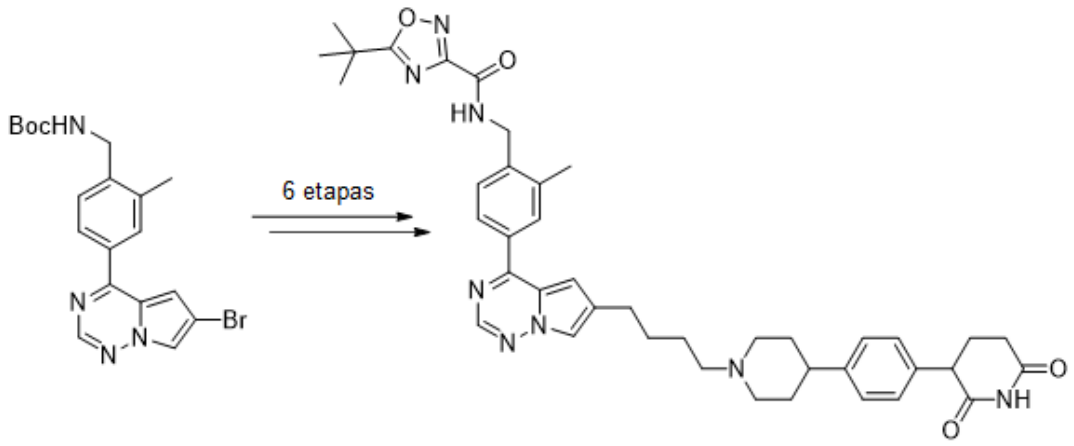
Etapa 7:

A una solución agitada de sal de TFA de 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (38,21 mg, 95,19 µmol) en DMF (5 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (81,23 mg, 966,97 µmol) en una atmósfera inerte. Luego, se agregó N-[[4-[6-(2-bromoetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-phenyl]methyl]-5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (60,00 mg, 120,87 µmol) en DMF y se calentó hasta 80 ºC durante 16 horas mientras se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la reacción se inactivó con agua, el sólido se filtró y se lavó con agua helada. El sólido resultante se purificó mediante HPLC prep (agua, TFA al 0,1 % y ACN) para proporcionar sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]etil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (20,7 mg, 24,88 µmol, 20,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (brs, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,51-3,50 (m, 4H), 3,08 -3,00 (m, 4H), 2,73-2,60 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,96-1,94 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 703,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A menos que se indique lo contrario, las etapas de reacción y condiciones son idénticas (con el uso de diferentes elementos básicos) al compuesto representativo mostrado a continuación.



Etapa 1:

N-[[4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 3,13 mmol, 65,07 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 406,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,35 g, 790,56 µmol, 45,79 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 410,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]butil (0,015 g, 26,11 µmol, 53,46 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 488,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]butilo (0,35 g, 717,79 µmol) en DMF (5 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (361,81 mg, 4,31 mmol) y la reacción se agitó a 80 ºC. Luego de 16 horas, la reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 233,16 µmol, 32,48 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 679,8 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

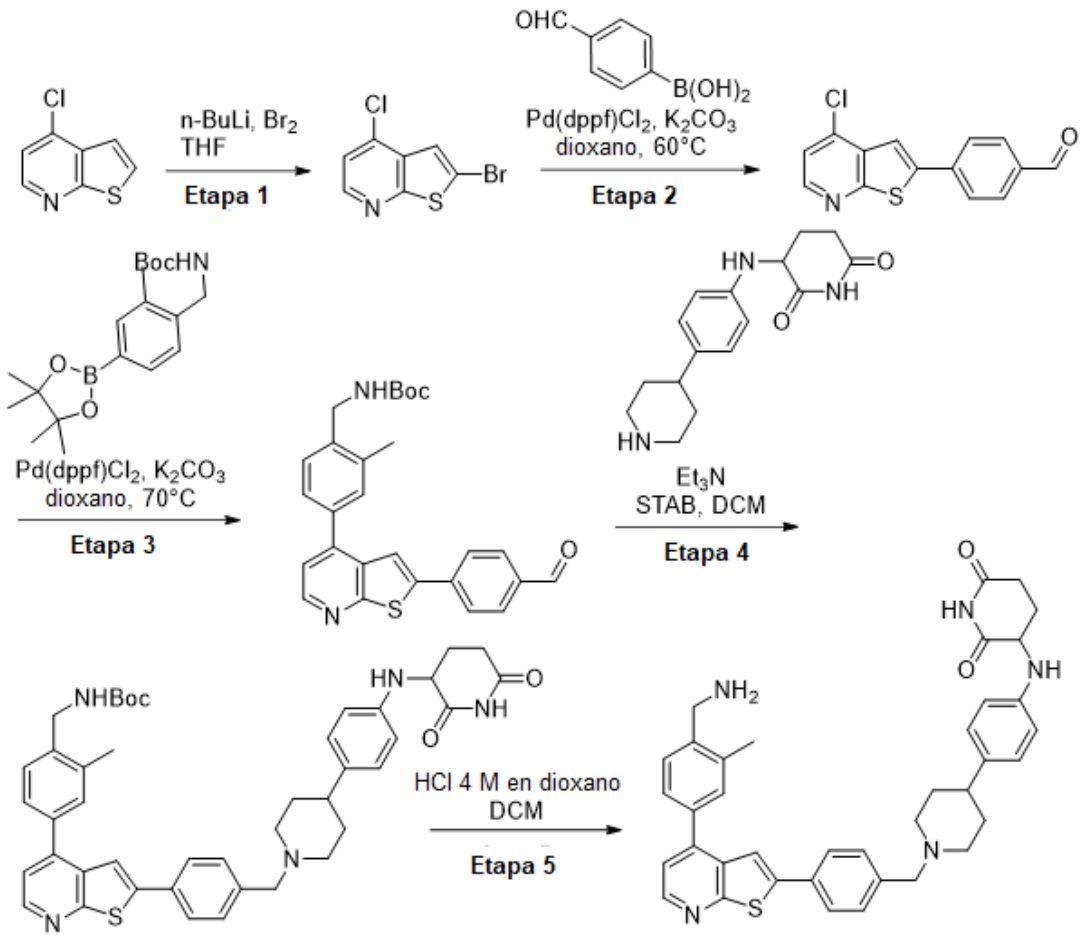
A la solución agitada de N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 294,61 µmol) en DCM (10 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno, 4,0 M en dioxano (53,71 mg, 1,47 mmol, 2 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y la masa residual se trituró con dietil éter (2 x 30 mL) y el sólido se extrajo con

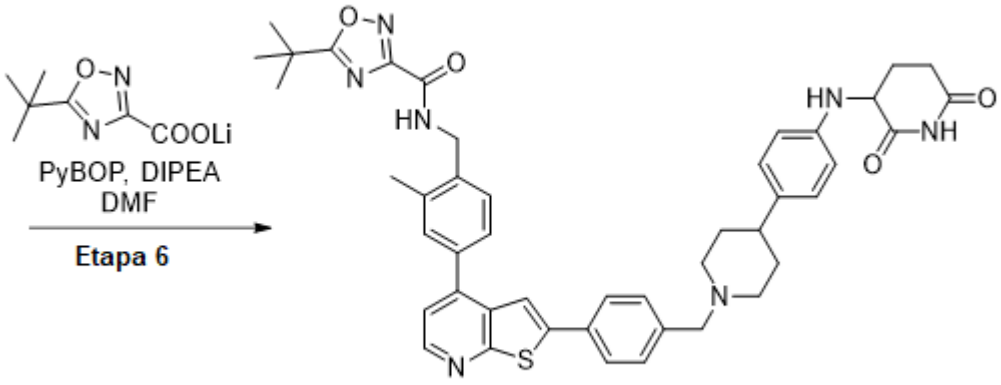
DCM: Metanol (9: 1) y agua. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[1,2-b]piridazin-6-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,2 g, 292,45 µmol, 99,27 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 577,4 $[M-H]^-$.

Etapa 6:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (34,3 mg, 40,27 µmol, 12,39 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 6,72-6,55 (m, 4H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,27 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,16-2,96 (m, 5H), 2,72-2,52 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,93-1,64 (m, 9H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 731,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida





Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de dos bocas 100 ml, se disolvió 4-clorotieno[2,3-b]piridina (5 g, 29,48 mmol) en THF (80 mL), y la mezcla de reacción formada se agitó a -78 ºC bajo una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó N-butilitio (1,89 g, 29,48 mmol) en gotas durante 10 minutos, y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó bromuro molecular (4,71 g, 29,48 mmol) y la reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitoreó con la ayuda de TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida y el compuesto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-10 % en éter de pet) para proporcionar el compuesto 2-bromo-4-cloro-tieno[2,3-b]piridina (3,5 g, 11,95 mmol, 40,54 % de rendimiento) con un sólido blanco opaco. LC-MS (ES^+): *m/z* 248,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, 2-bromo-4-cloro-tieno[2,3-b]piridina (1 g, 4,02 mmol) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (16 mL) y agua (4 mL) y la mezcla formada se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se agregaron carbonato de potasio - en gránulos (1,67 g, 12,07 mmol) seguido de la adición de ácido (4-formilfenil)borónico (482,65 mg, 3,22 mmol), y la reacción se purgó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (164,30 mg, 201,19 µmol) a la mezcla, y se purgó durante 5 minutos y se calentó a 55-60 ºC durante 1 hora. El progreso de la reacción se monitoreó con la ayuda de TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de célite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua a la masa en bruto obtenida y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar el compuesto 4-(4-

clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,8 g, 1,96 mmol, 48,66 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 274,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, se disolvió 4-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,3 g, 1,10 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se purgó con gas de nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó fosfato de potasio monobásico (149,15 mg, 1,10 mmol) seguido de N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (456,69 mg, 1,32 mmol) y la reacción se purgó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (862,29 mg, 1,10 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se purgó durante 5 minutos y luego se calentó a 80-90 ºC durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó con la ayuda de TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de célite, se secó sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[[4-[2-(4-formilfenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,19 g, 368,75 µmol, 33,65 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 459,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de boca único 25 ml, sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-dione (315,10 mg, 785,05 µmol) se disolvió en DCM (15 mL) y se basificó con trietilamina (39,72 mg, 392,52 µmol, 54,71 µL) y la mezcla de reacción formada se dejó agitar para enfriar a 0 ºC bajo una corriente de nitrógeno. Luego de 5 minutos, se agregó N-[[4-[2-(4-formilfenil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,18 g, 392,52 µmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (748,73 mg, 3,53 mmol) a 0°C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó con la ayuda de TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, el solvente se concentró bajo presión reducida, y el producto en bruto se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado. El precipitado obtenido se filtró y se lavó varias veces con dietil éter para proporcionar N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,23 g, 274,14 µmol, 69,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 730,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

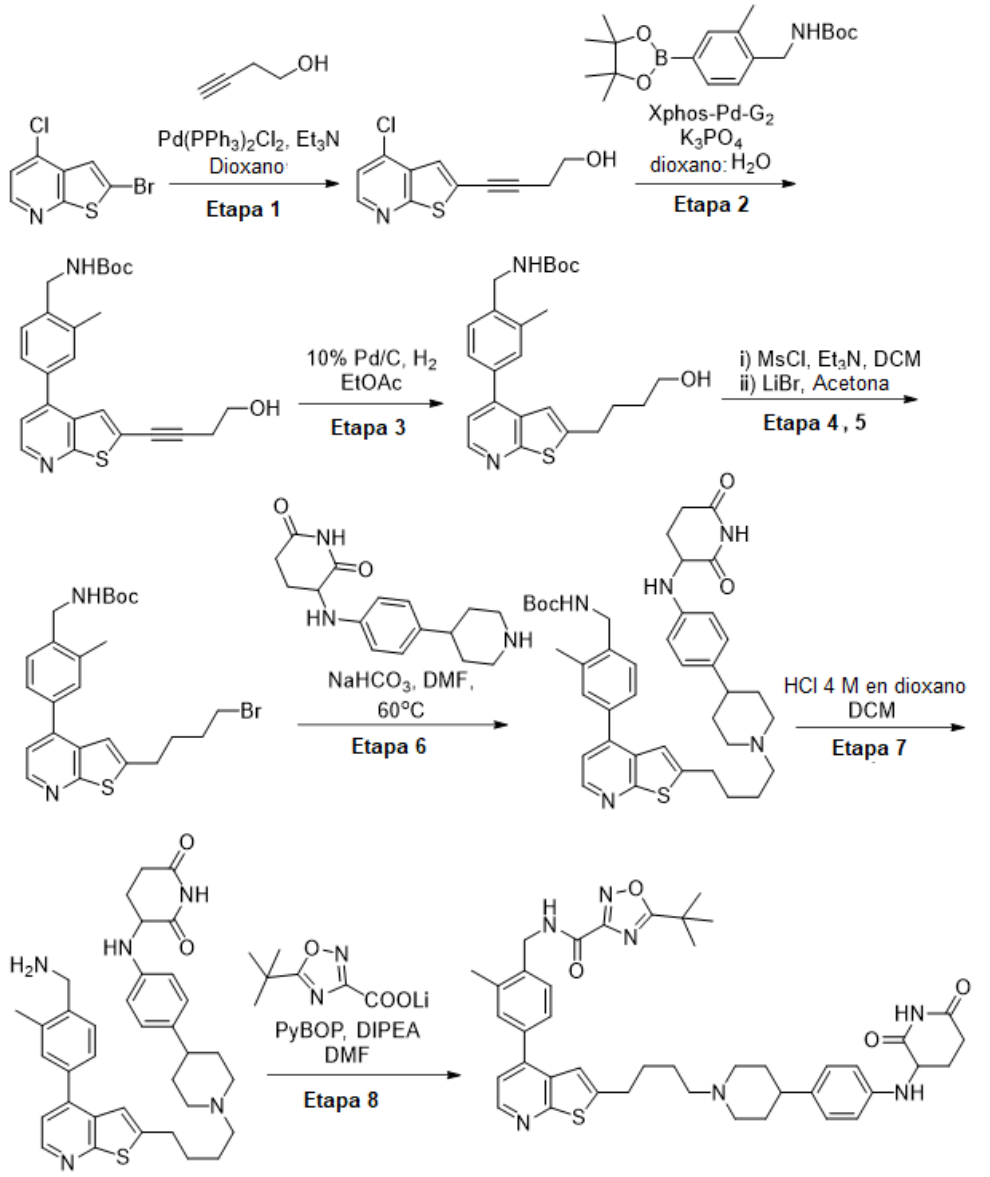
En un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml, se suspendió N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 205,50 µmol) en DCM (5 mL) y se agitó a 0 ºC durante 15 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó HCl 4 M en dioxano (1,5 mL) en gotas durante un período de 5 minutos, y la mezcla de reacción formada se dejó agitar a 0-15 ºC durante 1 hora. La evolución de la reacción se

monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la masa sólida obtenida se trituró varias veces con dietil éter para proporcionar el compuesto sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,15 g, 191,90 µmol, 93,38 % de rendimiento) como un sólido verdoso. LC-MS (ES^-): *m/z* 628,3 $[M-H]^-$.

Etapa 6:

En un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml, se disolvió sal de HCl 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,15 g, 225,13 µmol) en DMF (4 mL) y se basificó con N,N-diisopropiletilamina (290,97 mg, 2,25 mmol, 392,14 µL) seguido de la adición de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (79,29 mg, 450,27 µmol). La mezcla de reacción formada se enfrió hasta 0 ºC y se agregó benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (234,32 mg, 450,27 µmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La evolución de la reacción se monitoreó con TLC y LC-MS. Luego de finalizar la reacción, se concentró el solvente bajo presión reducida y el compuesto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC prep (agua, TFA al 0,05 % y ACN) para proporcionar el compuesto sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (59 mg, 64,33 µmol, 28,57 % de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,39 (bs, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,08-3,03 (m 2H), 2,73-2,59 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 782,13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución de 2-bromo-4-cloro-tieno[2,3-b]piridina (2 g, 8,05 mmol) y but-3-in-1-ol (564,04 mg, 8,05 mmol, 608,46 µL) en dioxano (20 mL) se le agregó trietilamina (4,89 g, 48,28 mmol, 6,73 mL) a temperatura ambiente y la reacción se desgasificó con nitrógeno. Luego, se agregaron CuI (306,53 mg, 1,61 mmol) y $Pd(PPh_3)Cl_2$ (564,84 mg, 804,74 µmol) en secuencia, y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)but-3-in-1-ol (1,6 g, 5,72 mmol, 71,10 % de rendimiento) como un líquido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 238,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-clorotieno[2,3-b]piridin-2-il)but-3-in-1-ol (1,4 g, 5,89 mmol) y N-[[2-metil-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,66 g, 7,66 mmol) en dioxano (40 mL) y agua(10 mL) se le agregó fosfato de potasio tribásico anhidro (3,75 g, 17,67 mmol) y la mezcla resultante se purgó con gas de nitrógeno durante 20 minutos. Luego, se agregó XPhos Pd G2 (926,80 mg, 1,18 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta 95 ºC durante 16 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó bajo un vacío alto. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[2-(4-hidroxibut-1-inil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 2,74 mmol, 46,52 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 423,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[[4-[2-(4-hidroxibut-1-inil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,4 g, 3,31 mmol) en acetato de etilo (140 mL) se agregó paladio sobre carbono al 10 % en peso húmedo (1,4 g, 13,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla resultante se filtró a través de célite y el filtrado resultante se concentró bajo un vacío alto para proporcionar N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 2,68 mmol, 80,80 % de rendimiento) como un material viscoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 449,2 $[M+Na]^+$.

Etapa 4:

A una solución de N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,3 g, 3,05 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó trietilamina (308,38 mg, 3,05 mmol, 424,77 µL) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (349,10 mg, 3,05 mmol, 235,88 µL) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h. Luego de finalizar la reacción, la mezcla en bruto resultante se diluyó con una solución de bicarbonato (150 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se concentró bajo un vacío alto para proporcionar metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]butilo (1,3 g, 2,30 mmol, 75,36 % de rendimiento) como un material viscoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 505,8 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de metanosulfonato de 4-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]butilo (0,3 g, 594,46 µmol) en acetona (16 mL) se le agregó bromuro de litio (51,63 mg, 594,46 µmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 60 ºC durante 6 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC. Luego de finalizar, el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-[[4-[2-(4-bromobutil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 414,02 µmol, 69,65 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 489,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una mezcla de solución de N-[[4-[2-(4-bromobutil)tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 612,91 µmol) en DMF (16 mL) se le agregó sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (615,02 mg, 1,53 mmol) seguido de la adición de bicarbonato de sodio (51,49 mg, 612,91 µmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo a 70 ºC durante 12 horas. Luego de finalizar la reacción, el producto en bruto resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se combinó y se secó bajo un vacío alto para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidol)amino]fenil]-1-piperidil]butil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,18 g, 107,55 µmol, 17,55 % de rendimiento) como un material sólido blancuzco. LC-MS (ES^-): *m/z* 694,2 $[M-H]^-$.

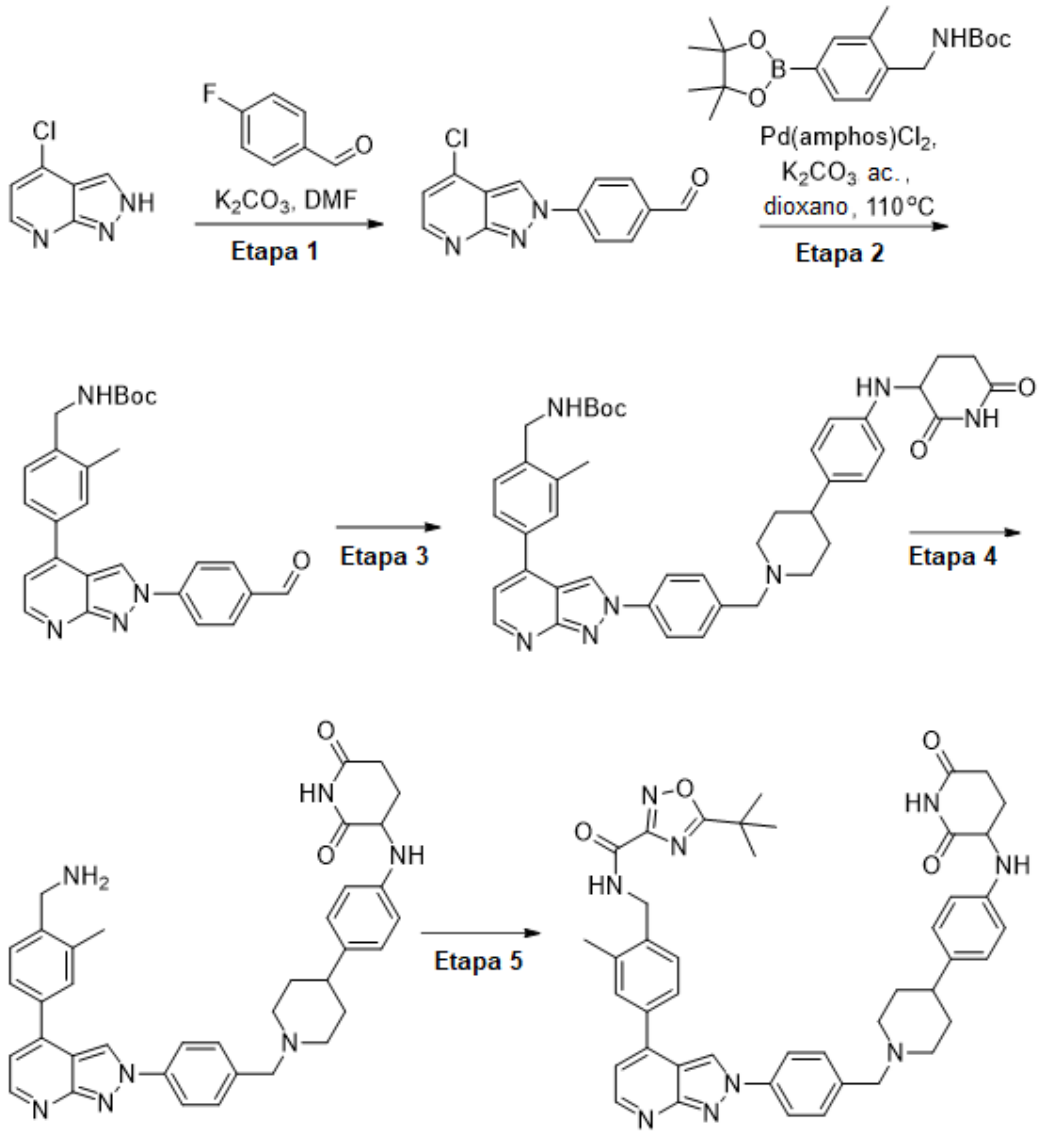
Etapa 7:

A la solución agitada de N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de ter-butilo (0,200 g, 287,39 µmol) en DCM (5 mL) se le agregó cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano, 99 % (2 mL) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante el TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se trituró con dietil éter para proporcionar 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (200 mg, 171,42 µmol, 59,65 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 594,4 $[M-H]^-$.

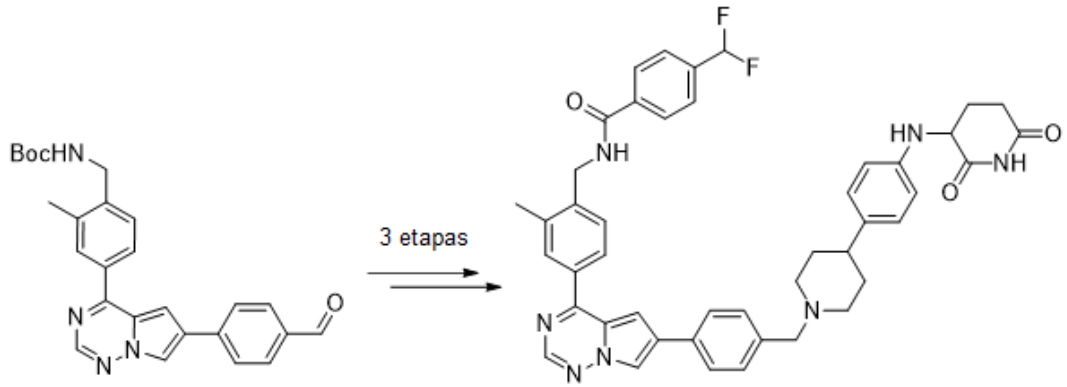
Etapa 8:

A una solución agitada de sal de HCl de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]tieno[2,3-b]piridin-2-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,250 g, 395,41 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (139,26 mg, 790,82 µmol) en DMF (2 mL) a 0°C se le agregaron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (511,03 mg, 3,95 mmol, 688,72 µL) y PyBOP (411,53 mg, 790,82 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se monitoreó mediante TLC y LCMS. Luego de finalizar la reacción, se concentró el solvente bajo presión reducida y el compuesto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC prep (agua, TFA al 0,1 % y ACN) para proporcionar el compuesto 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]tieno[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (23 mg, 29,92 µmol, 7,57 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 4H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,73-1,49 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 748,47 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y condiciones de reacción de la etapa 3 a la etapa 5 son idénticas (con el uso de diferentes elementos básicos) al compuesto representativo del Ejemplo 61 mostrado a continuación.



Etapa 1:

A una solución de 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,5 g, 9,77 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,45 g, 11,72 mmol, 1,25 mL) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (4,05 g, 29,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se filtró. Se lavó el residuo sólido recolectado con acetonitrilo (2 x 50 mL) y se secó bajo presión reducido para proporcionar un producto en bruto de 4-(4-cloropirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,2 g, 3,40 mmol, 34,81 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 258,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-cloropirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (2,2 g, 8,54 mmol) y N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,56 g, 10,25 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (4 mL) se le agregó fosfato de tripotasio (5,44 g, 25,61 mmol). Luego, la mezcla de reacción se desgasificó bajo presión de N_2, y se agregó XPhos-Pd-G2 (671,76 mg, 853,79 µmol) a temperatura ambiente. Luego, la reacción se agitó durante 12 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. La muestra en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar N-[[4-[2-(4-formilfenil)pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (700 mg, 873,20 µmol, 10,23 % de rendimiento) LC-MS (ES^+): *m/z* 443,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,700 g, 637,38 µmol, 56,41 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 712,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

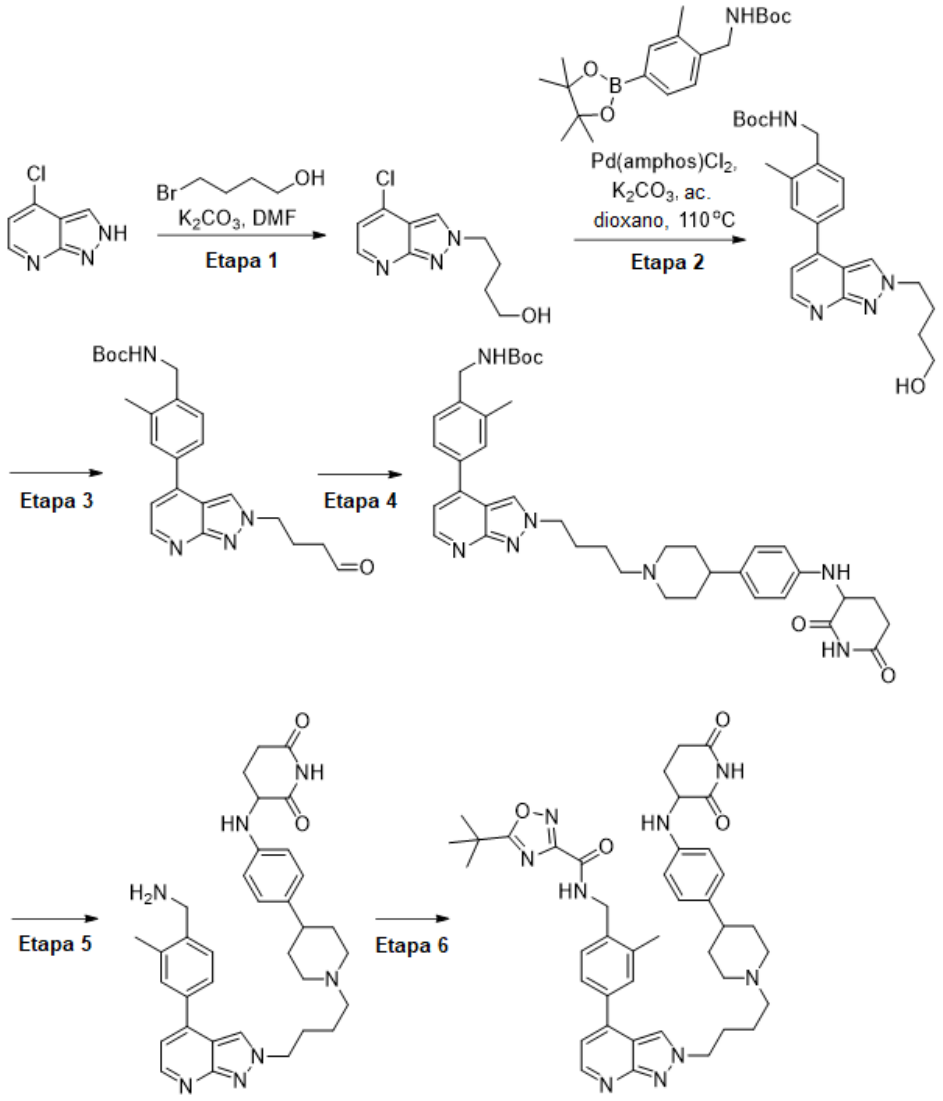
Sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,400 g, 375,26 µmol, 66,97 % de rendimiento). LC-MS (ES^+):

m/z 614,7 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

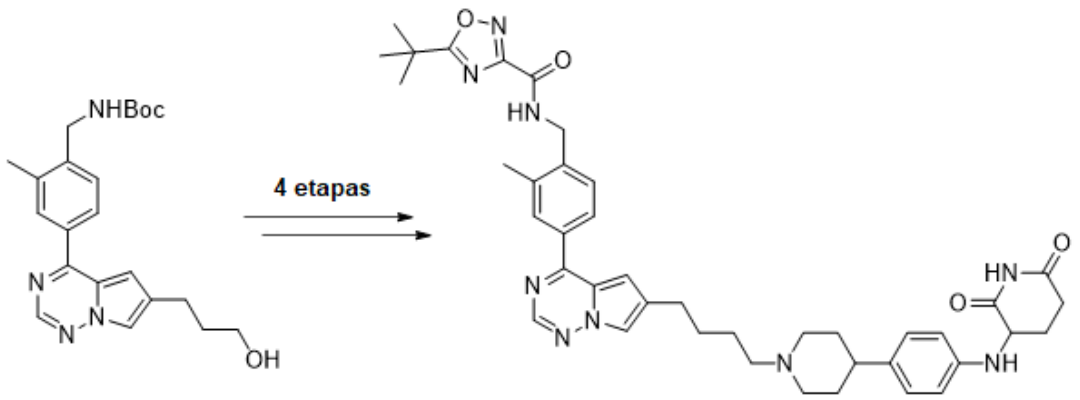
Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (59,4 mg, 66,05 µmol, 10,74 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,76 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,78 (bs, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,17 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y condiciones de reacción de la etapa 3 a la etapa 6 son idénticas al compuesto

representativo del Ejemplo 127 mostrado a continuación.



Etapa 1:

A una solución de 4-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (5,0 g, 32,56 mmol) y 4-bromobutan-1-ol (4,98 g, 32,56 mmol) en DMF (50 mL) se agregó carbonato de potasio (4,50 g, 32,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Luego de finalizar, la mezcla en bruto se concentró directamente bajo presión reducida y se purificó mediante purificación de fase inversa mediante el uso de ácido fórmico al 0,1 % en H_2O/ACN para proporcionar 4-(4-cloropirazolo[3,4-b]piridin-2-il)butan-1-ol (0,7 g, 3,00 mmol, 9,23 % de rendimiento) como un líquido. LC-MS (ES^+): *m/z* 226,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-cloropirazolo[3,4-b]piridin-2-il)butan-1-ol (0,9 g, 3,99 mmol) y N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,66 g, 4,79 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se le agregó carbonato de potasio (1,69 g, 12,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón durante 10 minutos y se agregó 4-diterc-butilfosfanil-N,N-dimetil-anilina;paladio(II);dicloruro (271,13 mg, 398,80 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales, y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Devisil, metanol al 2 % en DCM) para proporcionar N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 629,73 µmol, 15,79 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 411,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

N-[[2-metil-4-[2-(4-oxobutil)pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,25 g, 358,64 µmol, 58,89 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 409,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 162,59 µmol, 22,14 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z*

680,3 $[M+H]^+$.

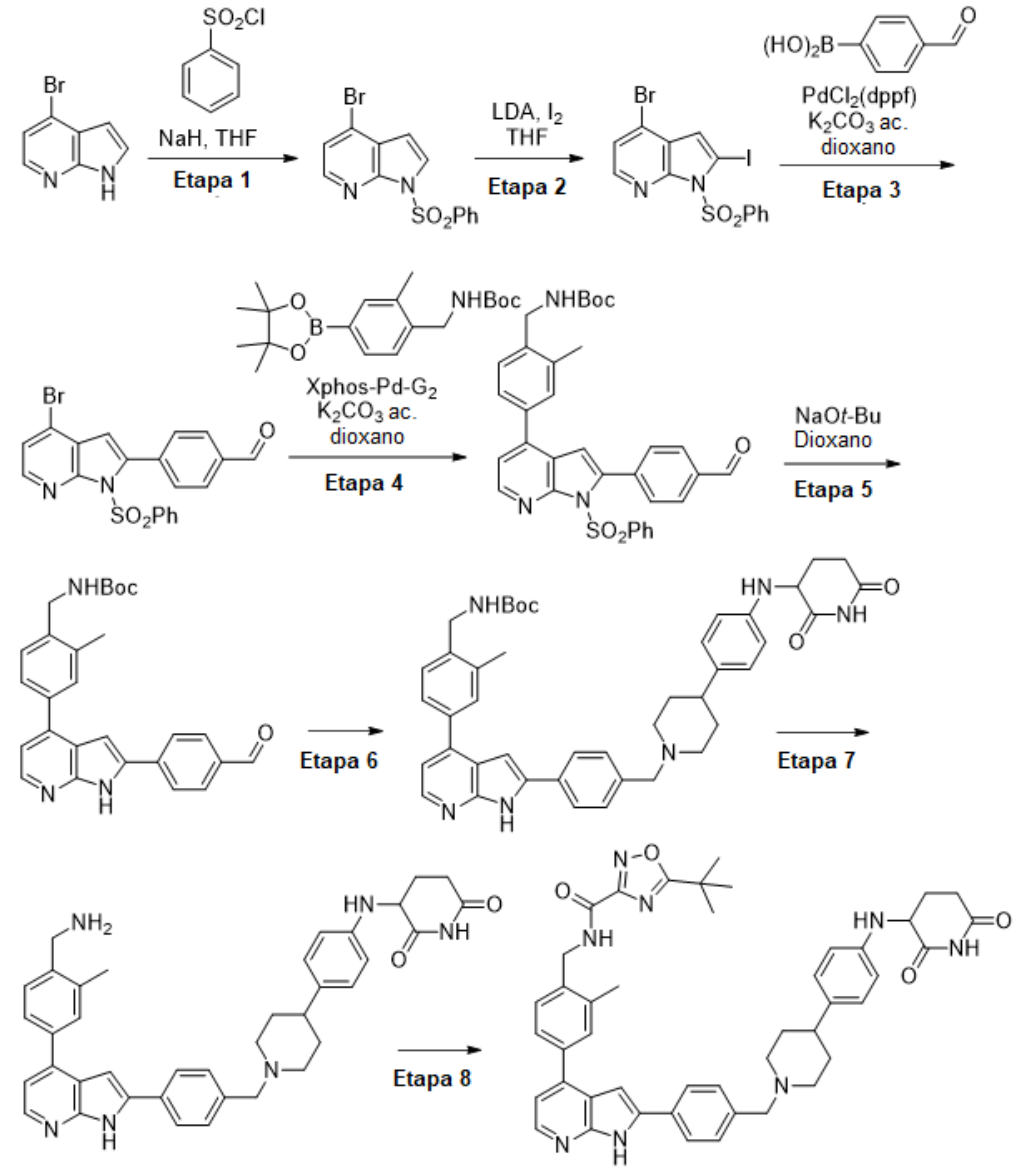
Etapa 5:

Sal de HCl de 3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,23 g, 170,09 µmol, 50,28 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 578,3 $[M-H]^-$.

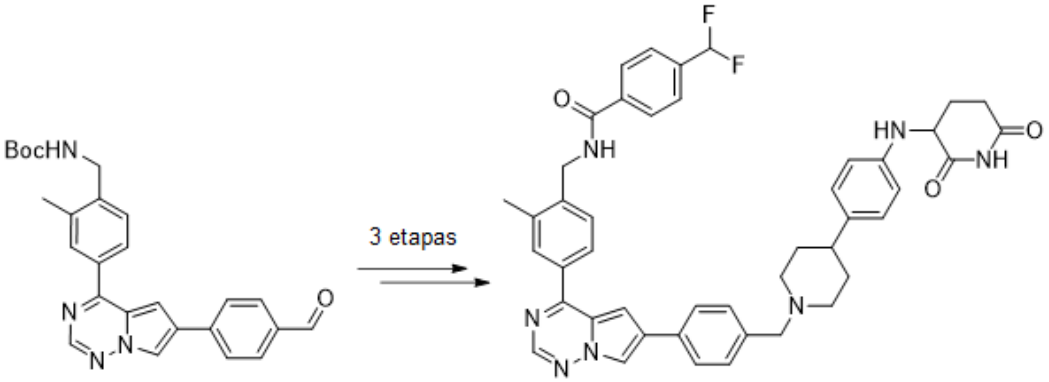
Etapa 6:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (36,3 mg, 38,85 µmol, 10,41 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 4H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 4H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 723,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y condiciones de reacción de la etapa 6 a la etapa 8 son idénticas (con el uso de diferentes elementos básicos) al compuesto representativo del Ejemplo 61 mostrado a continuación.



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15 g, 76,13 mmol) en THF (150 mL) se le agregó hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (2,10 g, 91,36 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura, luego se agregó cloruro de bencenosulfonilo (16,14 g, 91,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con una solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con acetato de etilo (200 x 2). La capa orgánica se secó bajo presión reducida para proporcionar 1-(bencenosulfonil)-4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina (20 g, 55,16 mmol, 72,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 337,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Una solución de 1-(bencenosulfonil)-4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina (5 g, 14,83 mmol) en THF seco (80 mL) a -78 °C se trató en gotas con una solución recién preparada de (diisopropilamino)litio (3,18 g, 29,66 mmol) durante 10 minutos. La solución anaranjada resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego, se agregó yoduro molecular (4,89 g, 19,28 mmol) en partes a -78 ºC y la solución resultante se agitó a -78°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de tiosulfato de sodio acuoso, diluido con DCM (100 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 5 % en éter de pet) para proporcionar 1-(bencenosulfonil)-4-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina (3 g, 5,83 mmol, 39,32 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 462,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

El gas de argón se purgó a través de una solución de 1-(bencenosulfonil)-4-bromo-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina (8 g, 17,28 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (2,07 g, 13,82 mmol) y carbonato de potasio, anhidro, 99 % (7,16 g, 51,83 mmol) en 1,4-dioxano (64 mL) y agua (16 mL) durante 15 minutos seguido de la adición de dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1,26 g, 1,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3). El filtrado se lavó con agua (100 mL) y una solución de salmuera (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, luego se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar 4-[1-(bencenosulfonil)-4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]benzaldehído (2,8 g, 4,65 mmol, 26,93 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 441,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Se purgó gas de argón a través de una solución de 4-[1-(bencenosulfonil)-4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]benzaldehído (2,8 g, 6,34 mmol), N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,20 g, 6,34 mmol) y carbonato de potasio, anhidro, 99 % (2,63 g, 19,03 mmol) en 1,4-dioxano (32 mL) y agua (8 mL) durante 15 minutos seguido de la adición de dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (464,26 mg, 634,49 µmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de célite y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3). El filtrado se lavó con agua (100 mL) y solución de salmuera (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-(4-formilfenil)pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,8 g, 4,04 mmol, 63,69 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 582,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

Una solución de N-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-(4-formilfenil)pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,1 g, 5,33 mmol) en dioxano (50 mL) se purgó con argón durante 5 minutos antes de agregar terc-butóxido de sodio (768,26 mg, 7,99 mmol) , y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 80 ºC. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 2). El filtrado se lavó con agua (100 mL) y solución de salmuera (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 0-100 % en éter de pet) para proporcionar N-[[4-[2-(4-formilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,1 g, 2,37 mmol, 44,41 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 442,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,22 g, 163,28 µmol, 72,09 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 713,5 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

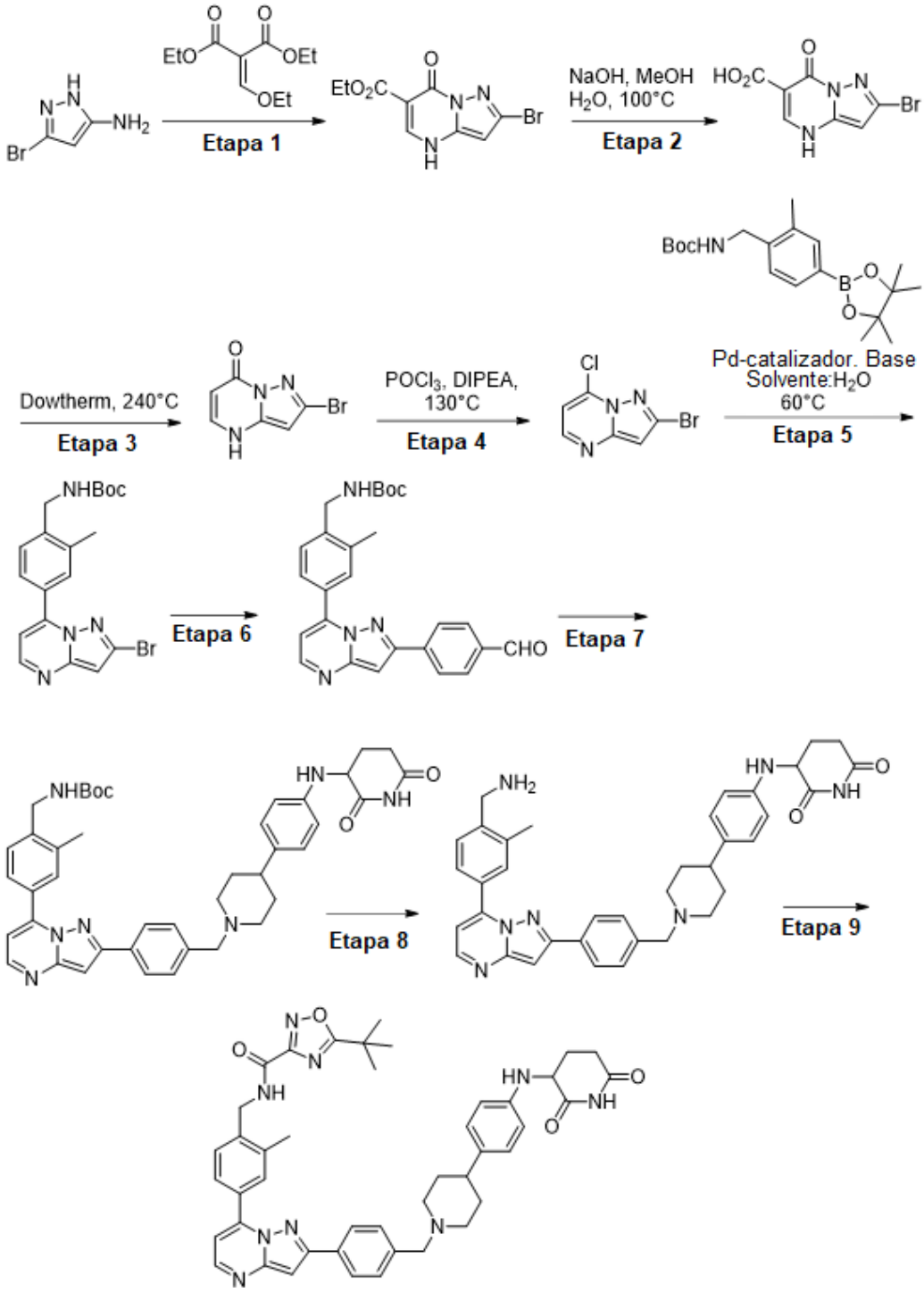
Sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,182 g, 133,02 µmol, 47,41 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 613,5 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (29 mg, 31,95 µmol, 11,52 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H) 9,45 (bs, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,9

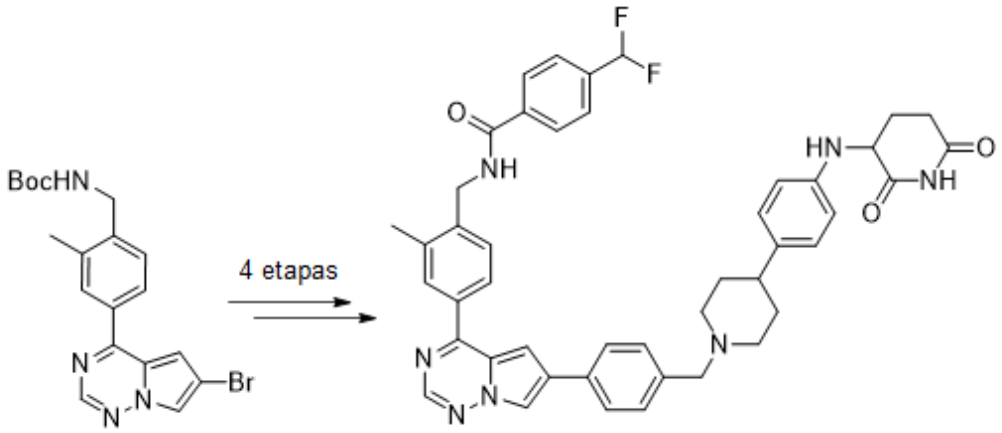
Hz, 2H), 4,37-4,25 (m, 3H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,73-2,51 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 765,46 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y condiciones de reacción de la etapa 6 a la etapa 9 son idénticas (con el uso de

diferentes elementos básicos) al compuesto representativo del Ejemplo 61 mostrado a continuación.



Etapa 1:

A una solución de 3-bromo-1H-pirazol-5-amina (23 g, 141,99 mmol) en ácido acético (860 mL) se le agregó dietil 2-(etoximetileno)propanodioato (33,77 g, 156,18 mmol, 31,27 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y el ácido acético se eliminó al vacío. El sólido en bruto se suspendió en etanol frío, luego se filtró y se lavó con etanol frío para proporcionar 2-bromo-7-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo (32 g, 106,26 mmol, 74,84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 286,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-bromo-7-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (32 g, 111,86 mmol) en etanol (270 mL) se le agregó una solución de NaOH 2,5 N. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 12 horas a 100 ºC. Luego, la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó una solución de ácido cítrico para ajustar el pH y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se filtró y el sólido húmedo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (3 × 200 mL) para proporcionar ácido 2-bromo-7-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (28 g, 103,09 mmol, 92,16 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 258,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Una solución de ácido 2-bromo-7-oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (2 g, 7,75 mmol) en aceite Dowtherm (33 Ml) se calentó a 240 ºC y se agitó durante 3 horas. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hexano (50 ml). El precipitado se filtró, y se resuspendió y se hexanos (150 ml) para proporcionar 2-bromo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (1,70 g, 7,55 mmol, 97,35 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,70 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H).

Etapa 4:

A 2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1 g, 4,67 mmol) se agregó $POCl_3$ (35,82 g, 233,62

mmol) y DIPEA (1,33 g, 10,28 mmol, 1,79 mL) a 0 °C. Luego de esto, la mezcla de reacción se entibió hasta 100 ºC y se agitó durante 16 horas. Luego de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, la masa residual se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y luego se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se dividió en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar el producto en bruto que luego se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 15-20 % en éter de pet) para proporcionar 2-bromo-7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,6 g, 2,58 mmol, 55,15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 232,0 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 2-bromo-7-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,7 g, 7,31 mmol) yN-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,03 g, 5,85 mmol) en dioxano (40 mL) se le agregó carbonato de potasio - gránulos (2,02 g, 14,63 mmol) en agua (8 mL) y la mezcla se purgó con gas de nitrógeno durante 15 minutos. Luego, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (267,55 mg, 365,65 µmol) se le agregó, y la mezcla de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante 2 horas mientras se monitoreó con TLC y LCMS. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de célite. El filtrado se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (sílice Devisil, acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo) mediante el uso de Biotage® para obtener N-[[4-(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,4 g, 3,10 mmol, 42,34 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 417,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

N-[[4-[2-(4-formilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,225 g, 401,69 µmol, 55,87 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 443,4 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,14 g, 166,70 µmol, 36,88 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 714,6 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

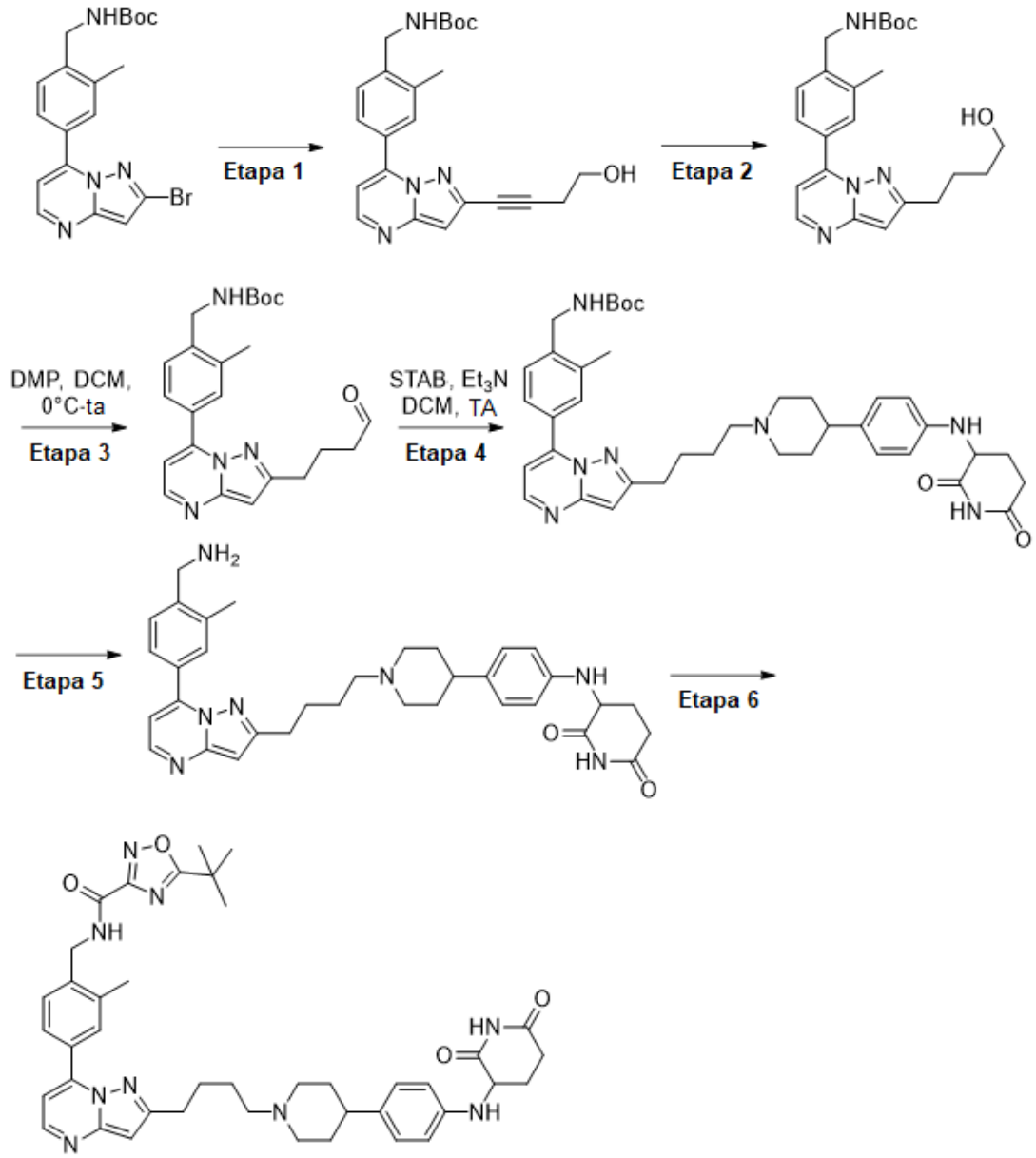
Sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[7-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,12 g, 129,19 µmol, 61,48 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 614,4 $[M+H]^+$.

Etapa 9:

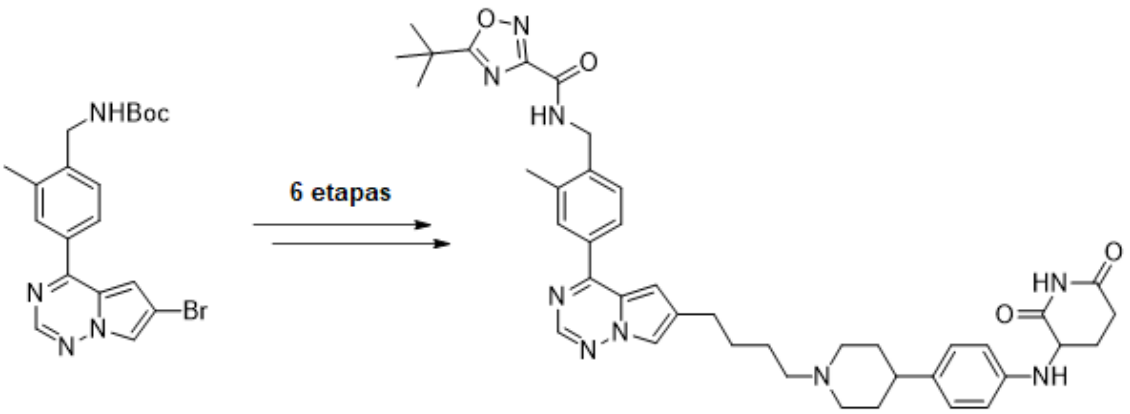
Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (26

mg, 28,58 µmol, 16,02 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,55 (bs, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,14-8,02 (m, 4H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,26-6,92 (m, 3H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,39 (bs, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 764,36 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A menos que se indique lo contrario, las etapas y condiciones de reacciones son idénticas al compuesto representativo en el Ejemplo 130 mostrado a continuación.



Etapa 1:

N-[[4-[2-(4--hidroxibuy-1-inil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,06 mmol, 44,14 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 407,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,285 g, 624,84 µmol, 36,28 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 411,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,466 g, 1,14 mmol) disuelto en DCM (5 mL) se le agregó (1,1,1-triacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (481,48 mg, 1,14 mmol) y sodio;carbonato de hidrógeno (95,36 mg, 1,14 mmol) a 0 ºC y luego se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de finalizar, la mezcla se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con una solución saturada de tiosulfato de sodio y una solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 para proporcionar el producto en bruto. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía con el uso de sílice (100-200 mesh de tamaño) y EtOAc al 0-100 %/éter de pet como se eluyó para proporcionar N-[[2-metil-4-[2-(4-oxobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,170 g, 249,70 µmol, 22,00 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 409,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (483,43 mg, 1,20 mmol) disuelto en DCM (4 mL) se le agregó trietilamina (487,50 mg, 4,82 mmol, 671,49 µL) y se agitó durante 30 minutos. Se agregó el reactivo N-[[2-metil-4-[2-(4-oxobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,164 g, 401,48 µmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (510,54 mg, 2,41 mmol) y luego se agitó durante 14 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC y LC-MS. Luego, la mezcla de

reacción se concentró al vacío y se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtró para proporcionar el producto que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice (100-200 mesh de tamaño) y MeOH al 0-10%/DCM como un eluyente para proporcionar el producto N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,05 g, 58,84 µmol, 14,66 % de rendimiento) como un sólido azul claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 680,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

Sal de HCl de 3-[4-[1-[4-[7-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidina-2,6-diona (0,038 g, 39,47 µmol, 58,33 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 580,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

Sal de TFA de 5-*terc*-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butyl]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (8,9 mg, 9,77 µmol, 17,20 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,74 (bs, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,11 (bs, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 732,2 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua

Fase móvil B: ACN

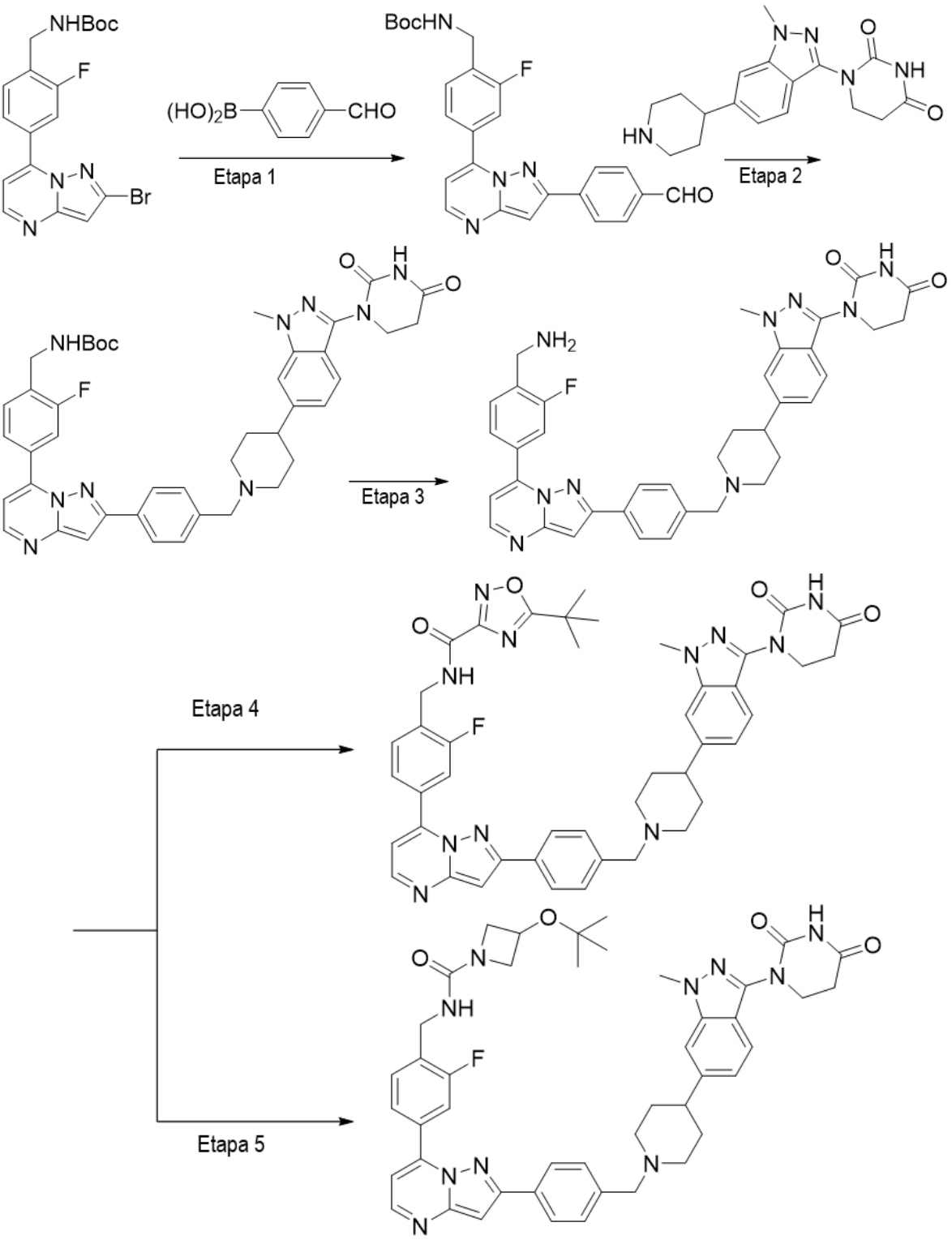
Columna: X Bridge BEH C18 2,5µm, 2,1X50mm

Flujo: 0,5 mL/min

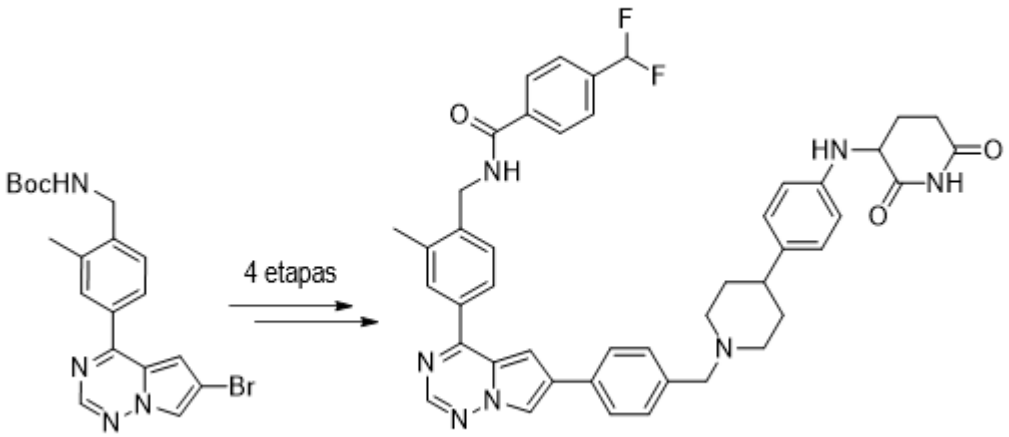
Temperatura: 40 °C

Tiempo (min) y % de B: 0-10; 0,5-10; 6,0-90; 8,6-90; 9,0-10; 10,50-10

Ejemplo 164 y **Ejemplo 165**. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (Ejemplo 164) y 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidina-1-carboxamida (Ejemplo 165)**



Las etapas y las condiciones de la reacción son idénticas (usando diferentes bloques de construcción) al compuesto representativo del Ejemplo 61 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

N-[[2-fluoro-4-[2-(4-formilfenil)pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,45 g, 952,06 µmol, 61,70 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 447,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,35 g, 420,27 µmol, 41,70 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 758,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Sal de HCl de 1-[6-[1-[[4-[7-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-2-il]fenil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,3 g, 384,96 µmol, 83,36 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 658,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (45,2 mg, 47,07 µmol, 33,52 % de rendimiento).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 3H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 8,8, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20-2,95 (m, 5H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32-1,95 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 810,6 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

Columna: X Bridge BEH C18 2,5 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Etapa 5:

Sal de 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]-3-fenil-piperidil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (28,4 mg, 31,61 µmol, 22,51 % de rendimiento).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,18-8,04 (m, 4H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69-7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,45-4,36 (m, 5H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,02-3,96 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,11-1,92 (m, 4H), 1,13 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 811,3 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

Columna: X Bridge BEH C18 2,5 µm, 2,1X50 mm

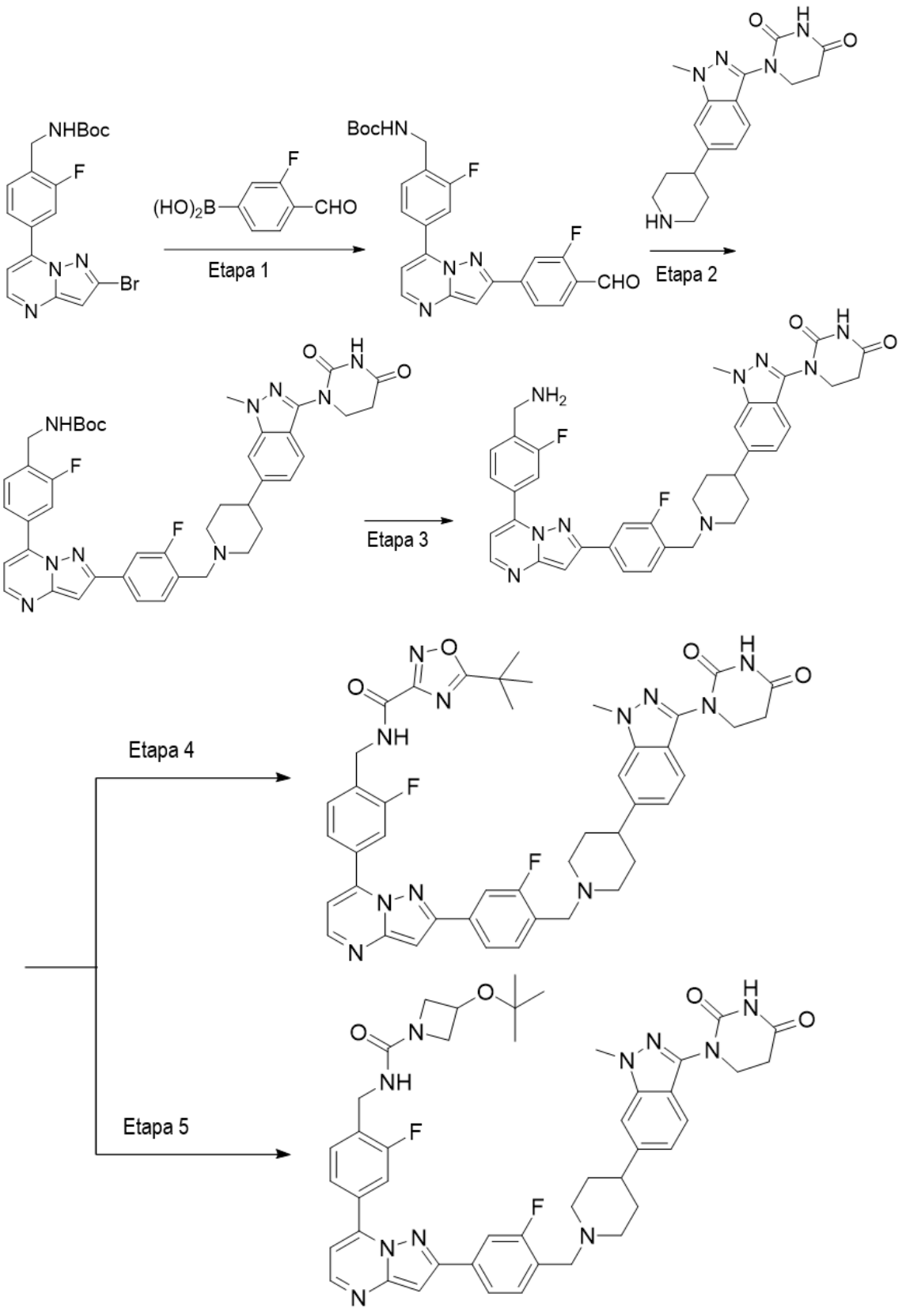
Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Ejemplo 166 y **Ejemplo 167**

Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]-3-fluoro-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (Ejemplo 166) y3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]-3-fluoro-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (Ejemplo 167)



Etapa 1:

N-[[2-fluoro-4-[2-(3-fluoro-4-formil-fenil)pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,65 g, 1,34 mmol, 70,36 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 465,6 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]-3-fluoro-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-i]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,32 g, 317,59 µmol, 36,88% de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 776,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Sal de HCl de 1-[6-[1-[[4-[7-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-2-il]-2-fluoro-fenil]metil]-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (0,32 g, 359,45 µmol, 87,15% de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 676,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (52 mg, 56,23 µmol, 32,53 % de rendimiento).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,61 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17-7,23 (m, 10H), 7,04 (bs, 1H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,63-3,41 (m, 3H),3,27-3,11 (m, 2H), 2,98 (bs, 2H), 2,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,97-1,91 (m, 3H), 1,81 (bs, 2H), 2,07 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 826,3 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

Columna: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Etapa 5:

Sal de TFA de 3-terc-butoxi-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il]-2-fluoro-fenil]metil]azetidin-1-carboxamida (54 mg, 57,50 µmol, 33,26 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,64-3,61(m, 4H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,17-2,16 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,12 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 831,9 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

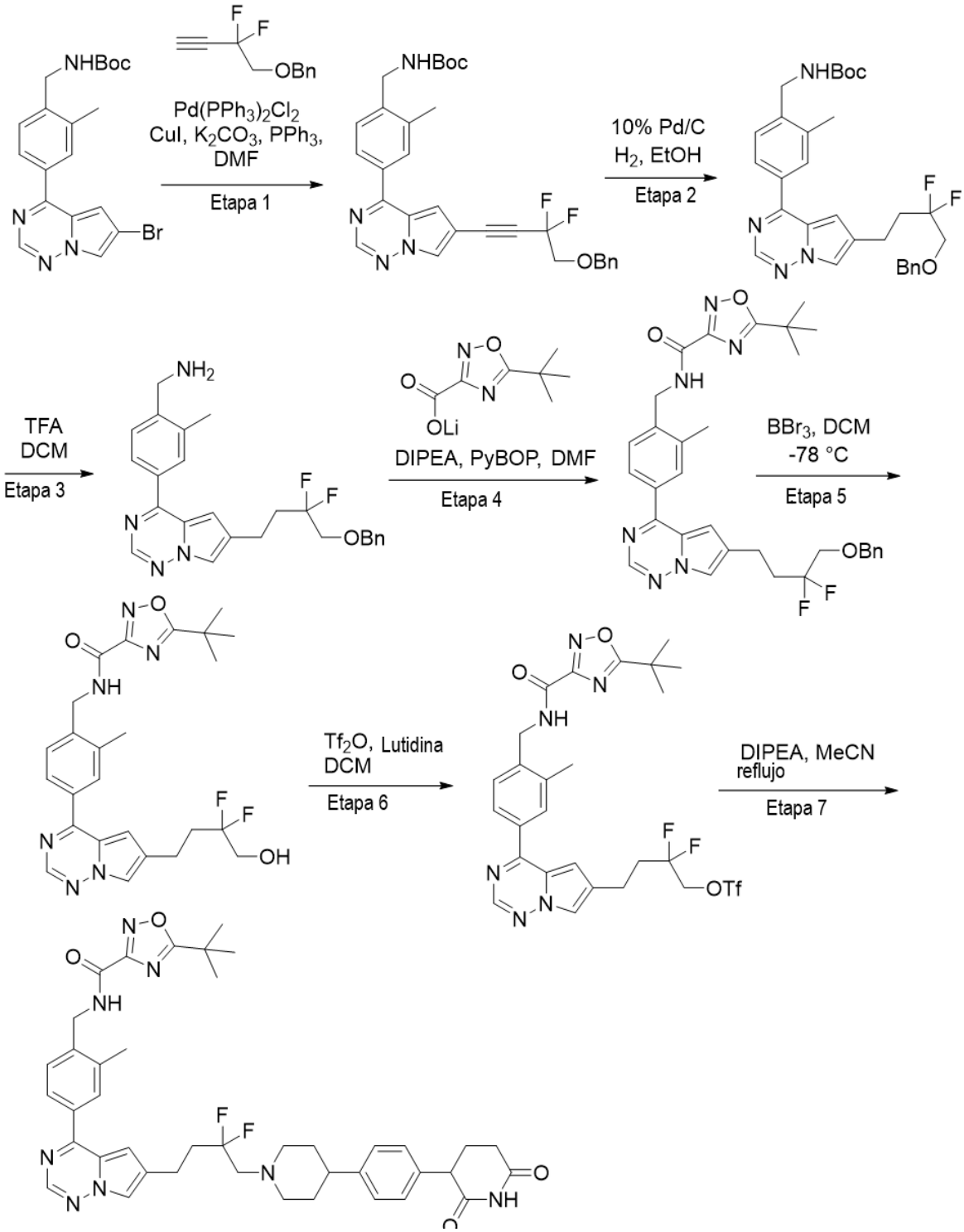
Columna: X Bridge BEH C18 2,5 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Ejemplo 168. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



Etapa 1:

A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 3,59 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de potasio, anhidro, al 99% (993,60 mg, 7,19 mmol), yoduro de cobre (I) (68,46 mg, 359,45 µmol) y trifenilfosfano (141,42 mg, 539,18 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y se añadió 2,2-difluorobut-3-inoximetilbenceno (3,53 g, 17,97 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales y se agitó a 120 °C durante 1,5 horas en reactor de microondas. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, y se concentró *al vacío*. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400) para producir N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 874,42 µmol, 24,33 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 533,6 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,400 g, 751,06 µmol) en etanol (20 ml) se añadió paladio (200,00 mg, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en globo de hidrógeno durante 16 horas. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de célite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,400 g, 636,14 µmol, 84,70 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 537,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,4 g, 745,42 µmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (20 ml) para proporcionar sal de HCl de [4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metanamina (0,35 g, 648,04 µmol, 86,94 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 437,8 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de [4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metanamina (0,3 g, 687,29 µmol) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (251,60 mg, 1,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadió PyBOP (1,07 g, 2,06 mmol)) seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (444,13 mg, 3,44 mmol, 598,56 µL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 230-400 de malla) para proporcionar N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-

difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,17 g, 230,03 µmol, 33,47 % de rendimiento). LC-MS (ES $^+$): *m/z* 589,4 [M+H] $^+$.

Etapa 5:

Una solución agitada de N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,16 g, 271,81 µmol) en DCM (8 ml) se añadió BBr_3 (408,57 mg, 1,63 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, luego la reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. Al completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua helada a -78°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró para obtener 5-terc-butil-N-[[4-[6-(3,3-difluoro-4-hidroxi-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida bruto (0,12 g, 215,97 µmol, 79,45 % de rendimiento) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 499,5 $[M+H]^+$.

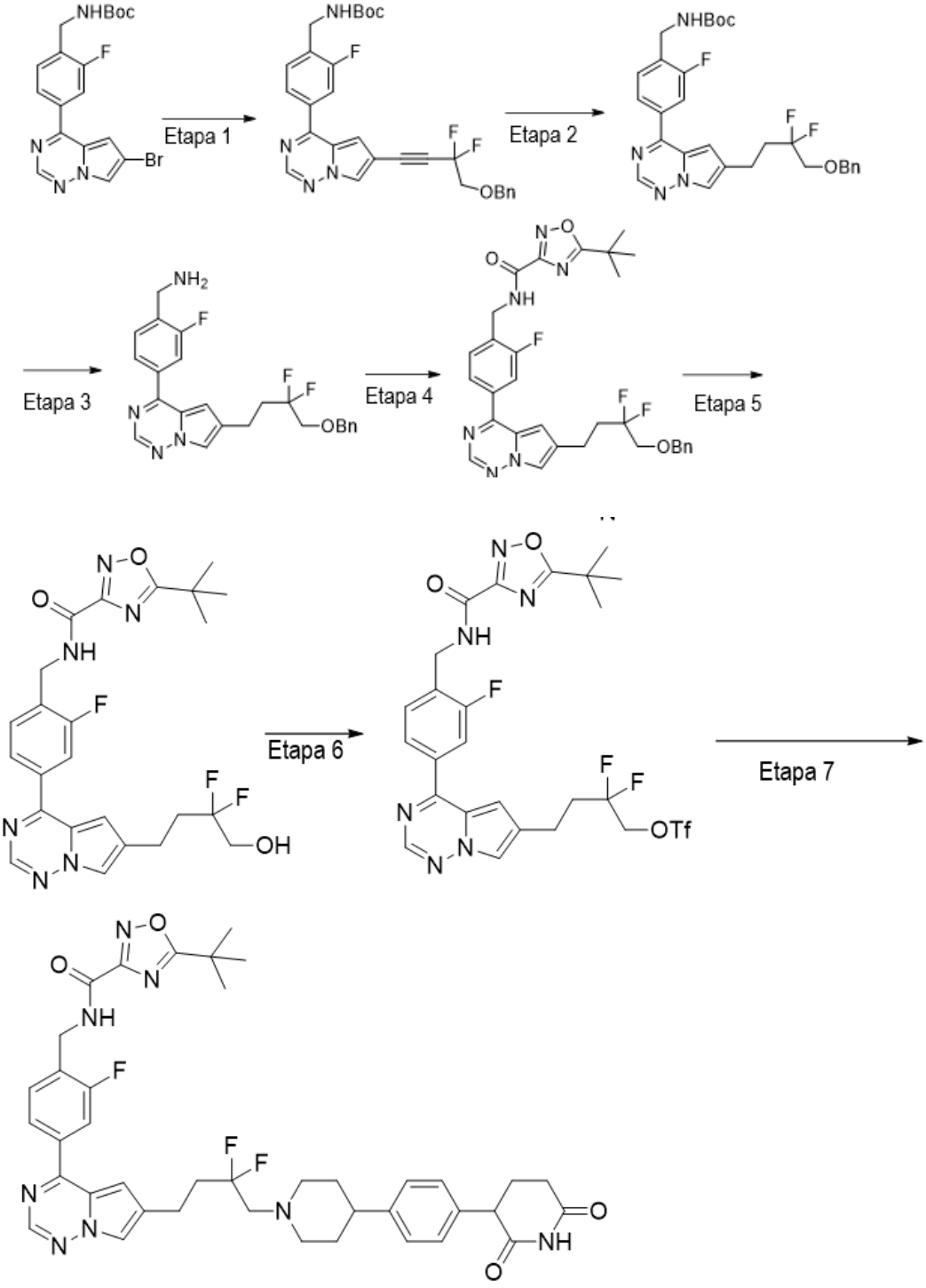
Etapa 6:

A una solución de 5-terc-butil-N-[[4-[6-(3,3-difluoro-4-hidroxi-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,16 g, 320,95 µmol) en DCM (8 ml) se añadió trietilamina (324,77 mg, 3,21 mmol, 447,34 µl) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometilsulfónico (181,10 mg, 641,90 µmol, 107,80 µl) y la mezcla de reacción se agitó a -10 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto trifluorometanosulfonato de [4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2,2-difluoro-butil] (0,18 g, 128,48 µmol, 40,03 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 631,4 $[M+H]^+$.

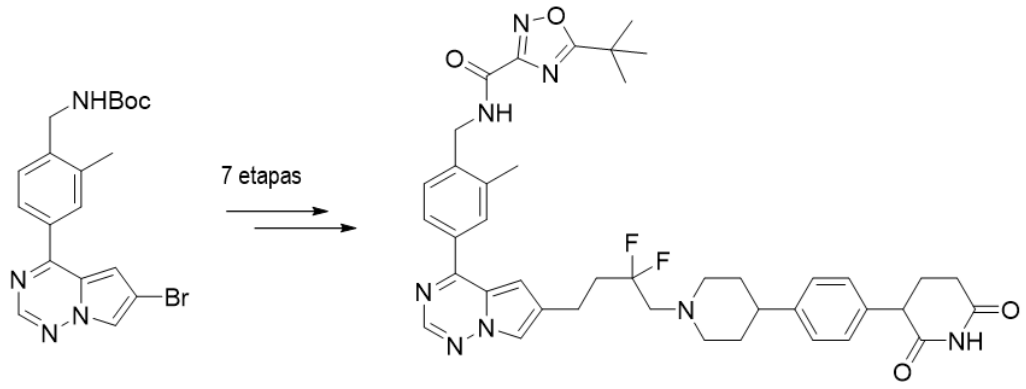
Etapa 7:

A una solución de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (91,91 mg, 237,87 µmol) en ACN (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (204,95 mg, 1,59 mmol, 276,22 µL) y trifluorometanosulfonato de [4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2,2-difluoro-butil] (0,1 g, 158,58 µmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se secó al vacío y la mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparatoria parapoporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,03 g, 38,26 µmol, 24,13 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 2,99-2,67 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 5H), 2,20-1,98 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 753,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y las condiciones de la reacción son idénticas (usando diferentes bloques de construcción) al compuesto representativo del Ejemplo 168 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1 g, 1,79 mmol, 50,37 % de rendimiento).

LC-MS (ES^+): *m/z* 537,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (95 g, 822,84 µmol, 88,30 % de rendimiento).

LC-MS (ES^+): *m/z* 541,7 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Sal de TFA [4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metanamina (0,520 g, 863,91 µmol, 77,83 % de rendimiento).

LC-MS (ES^+): *m/z* 441,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,150 g, 253,12 µmol, 49,55 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 591,4 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

5-terc-butil-N-[[4-[6-(3,3-difluoro-4-hidroxi-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,125 g, 194,68 µmol, 76,91 % de rendimiento).

LC-MS (ES^+): *m/z* 503,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

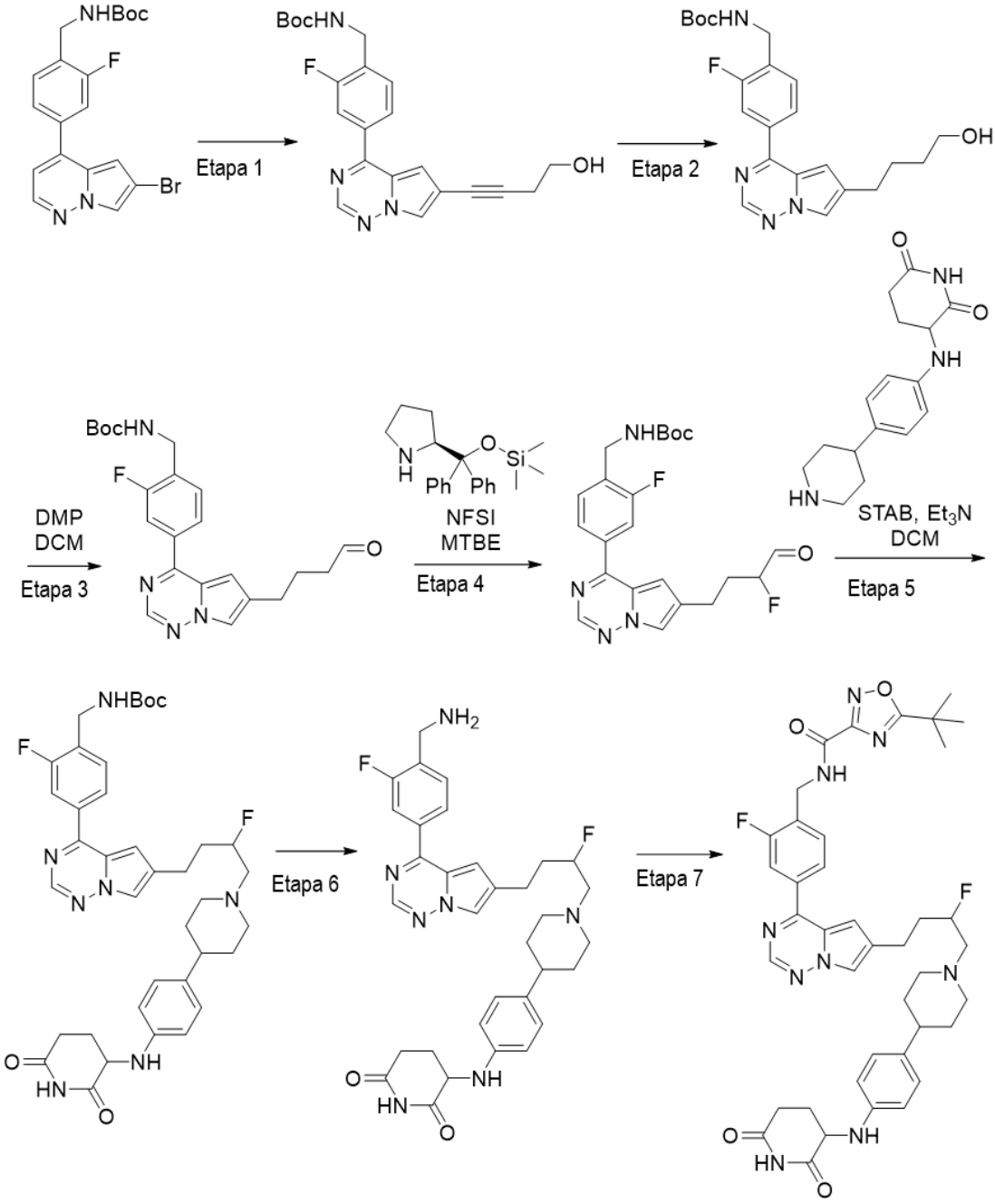
trifluorometanosulfonato de [4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2,2-difluoro-butil](0,09 g, 9,45 µmol, 41,28 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 635,5 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,0335 g, 37,14

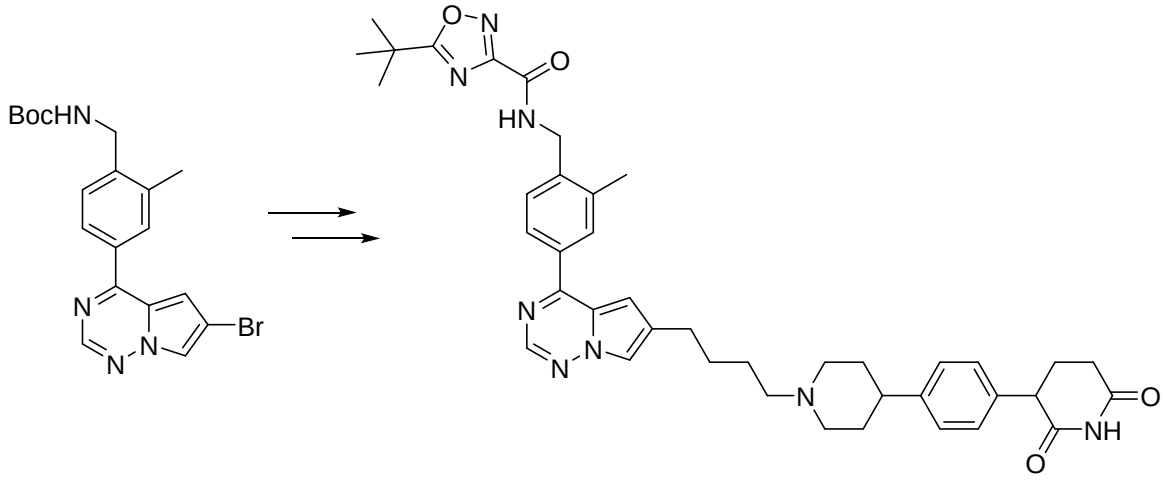
μmol, 26,18 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,59 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,08 (m, 5H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92-3,64 (m, 3H), 3,01-2,61 (m, 7H), 2,45-2,01 (m, 8H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 757,39 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170. **Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



A menos que se indique lo contrario, las etapas y las condiciones de la reacción para la etapa 1,

etapa 2, etapa 6, y etapa 7 son idénticas (usando diferentes bloques de construcción) al compuesto representativo del Ejemplo 128 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

N-[[2-fluoro-4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,39 mmol, 95,96 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 411,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

N-[[2-fluoro-4-[6-(4-hidroxibut-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 5,49 mmol, 56,27 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 415,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[[2-fluoro-4-[6-(4-hidroxibutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,21 mmol) se añadió peryodinano de Dess-Martin (769,82 mg, 1,81 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se controló mediante TLC y LCMS. Después de consumirse el material de partida, la reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de célite. Además, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) utilizando EtOAc al 0-100 % en éter de petróleo como eluyente para producir terc-butilo. N-[[2-fluoro-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato (0,5 g, 1,08 mmol, 89,30 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 413,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter (30,24 mg, 72,74 µmol) y N-[[2-fluoro-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 727,35 µmol) en metil-t-butil éter (10 ml) se añadió N-fluorobencenosulfonimida (573,41 mg, 1,82 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente para dar el producto N-[[2-fluoro-4-[6-(3-fluoro-4-oxo-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (36,41% de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 431,44 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 25 ml, 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (400,55 mg, 1,39 mmol) se disolvió en DCM (21 ml) y acetonitrilo (9 ml), luego se añadió trietilamina (705,24 mg, 6,97 mmol, 971,41 µL). Después de 5 minutos, N-[[2-fluoro-4-[6-(3-fluoro-4-oxo-butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,3 g, 696,95 µmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio al 95 % (886,27 mg, 4,18 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida y la masa bruta se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado obtenido se filtró y se lavó varias veces con éter dietílico. La mezcla bruta sólida se purificó adicionalmente mediante HPLC preparatoria utilizando amortiguador de acetato de amonio para producir N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,035 g, 45,61 µmol, 6,54 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 702,8 $[M+H]^+$.

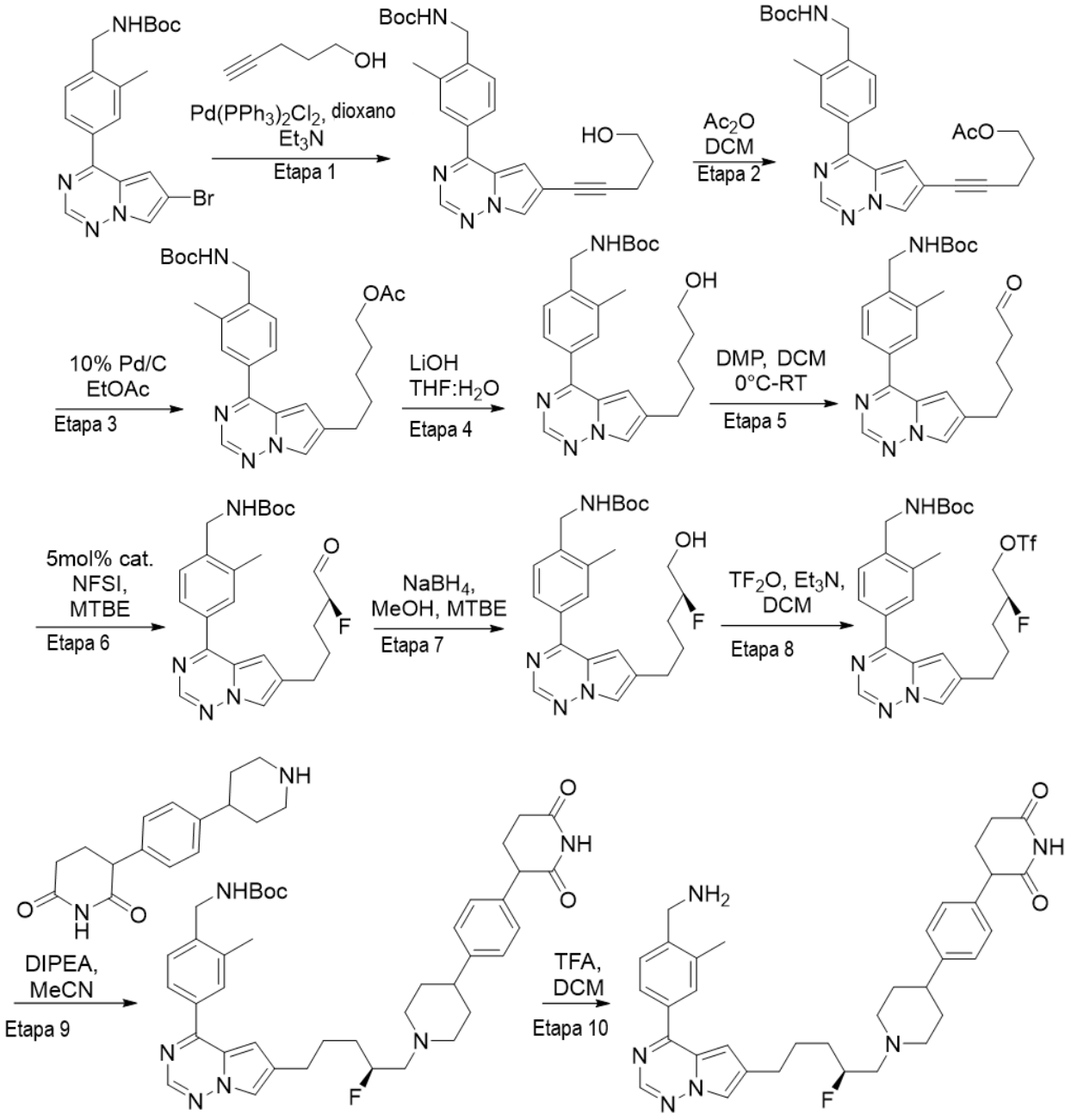
Etapa 6:

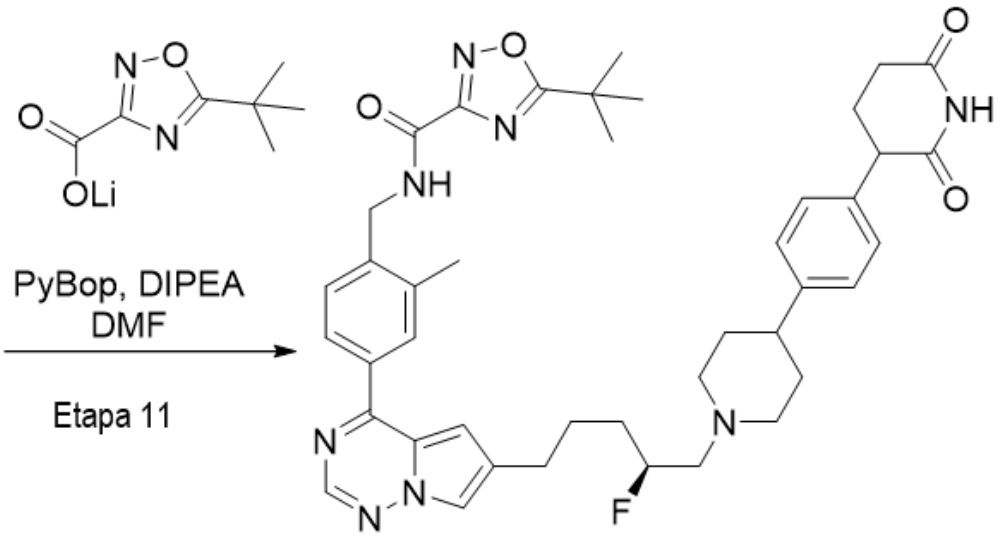
3-[4-[1-[4-[4-[4-(aminometil)-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-butil]-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,031 g, 44,53 µmol, 89,30 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 602,3 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (43 mg, 48,00 µmol, 98,81 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,42 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 5H), 2,80-2,55 (m, 3H), 2,15-1,80 (m, 9H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 752,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171. **Síntesis de 5-tert-butil-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-4-fluoro-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**


NHBoc
Br
OH
Pd(PPh3)2Cl2, dioxano
Et3N
Etapa 1
BocHN
HO
Ac2O
DCM
Etapa 2
AcO
10% Pd/C
EtOAc
Etapa 3
OAc
LiOH
THF:H2O
Etapa 4
OH
DMP, DCM
0°C-RT
Etapa 5
O
5mol% cat.
NFSI,
MTBE
Etapa 6
F
NaBH4,
MeOH, MTBE
Etapa 7
TF2O, Et3N,
DCM
Etapa 8
OTf
NH
DIPEA,
MeCN
Etapa 9
TFA,
DCM
Etapa 10
NH2



Etapa 1:

A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 11,98 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió pent-4-in-1-ol (5,04 g, 59,91 mmol), trietilamina (12,12 g, 119,82 mmol, 16,70 ml) y CuI (456,39 mg, 2,40 mmol) secuencialmente. Luego, la mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos. Luego, se añadió $Pd(PPh_3)Cl_2$ (1,68 g, 2,40 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 16 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto resultante se purificó con gel de sílice para proporcionar N-[[4-[6-(5-hidroxipent-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,5 g, 7,66 mmol, 63,91 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES^+): *m/z* 421,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de N-[[4-[6-(5-hidroxipent-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,5 g, 8,32 mmol) en DCM (40 ml) se añadió trietilamina (842,24 mg, 8,32 mmol, 1,16 ml) seguido de la adición de acetato de acetilo (849,72 mg, 8,32 mmol, 786,78 µL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 28 °C durante 16 h. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó con gel de sílice para proporcionar 5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pent-4-inil acetato (3 g, 6,23 mmol, 74,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 463,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de acetato de 5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pent-4-inil (3 g, 6,49 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadió paladio, 10 % en

peso sobre carbono, tipo 487, seco (2,76 g, 25,94 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de célite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar acetato de 5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pentil (3 g, 6,24 mmol, 96,16 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 468,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de acetato de 5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pentil (3,5 g, 7,50 mmol) en THF (30 ml) y agua (6 ml), se añadió hidróxido de litio monohidrato, 98 % (1,57 g, 37,51 mmol) a 0 °C y se agitó durante 4 horas. Después de consumirse el material de partida, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, usando 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir N-[[4-[6-(5-hidroxipentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 5,83 mmol, 77,72 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 426,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[[4-[6-(5-hidroxipentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,88 mmol) en DCM (10 ml) era DMP (4,00 g, 9,42 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El compuesto resultante se purificó con gel de sílice para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-(5-oxopentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,32 mmol, 70,08 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 423,6 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de N-[[2-metil-4-[6-(5-oxopentil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,42 mmol) en MTBE (6 ml) se añadió (*S*)-α,α-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter (42,42 mg, 71,00 µmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, se añadió N-(bencenosulfonil)-N-fluoro-bencenosulfonamida (447,80 mg, 1,42 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción de 0 °C a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución saturada helada de bicarbonato de sodio a -40ºC. Luego, la capa orgánica se separó, se

secó con sulfato de sodio para obtener N-[[4-[6-[(4S)-4-fluoro-5-oxo-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,6 g, 340,51 µmol, 23,98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 441,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución de N-[[4-[6-[(4S)-4-fluoro-5-oxo-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (600,00 mg, 1,36 mmol) en MTBE (4 ml) se añadió una solución de borohidruro de sodio (51,53 mg, 1,36 mmol) en metanol (2 ml) a -10 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para producir N-[[4-[6-[(4S)-4-fluoro-5-hidroxi-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 291,51 µmol, 21,40 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 443,4 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

A una solución de N-[[4-[6-[(4S)-4-fluoro-5-hidroxi-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (120,00 mg, 271,17 µmol) en DCM (3 ml) se añadieron 2,6-dimetilpiridina (72,64 mg, 677,93 µmol, 78,70 µL) y Tf_2O (114,76 mg, 406,76 µmol, 68,43 µL) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de [(2S)-5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-pentil] (0,14 g, 155,94 µmol, 57,51 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS (ES^+): *m/z* 575,8 $[M+H]^+$.

Etapa 9:

A una solución de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (112,97 mg, 292,38 µmol) en ACN (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (314,90 mg, 2,44 mmol, 424,40 µL) se añadió trifluorometanosulfonato [(2S)-5-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-pentil] (140,00 mg, 243,65 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, 8% MeOH en DCM) para producir N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-4-fluoro-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,16 g, 220,42 µmol, 90,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 695,2 $[M-H]^-$.

Etapa 10:

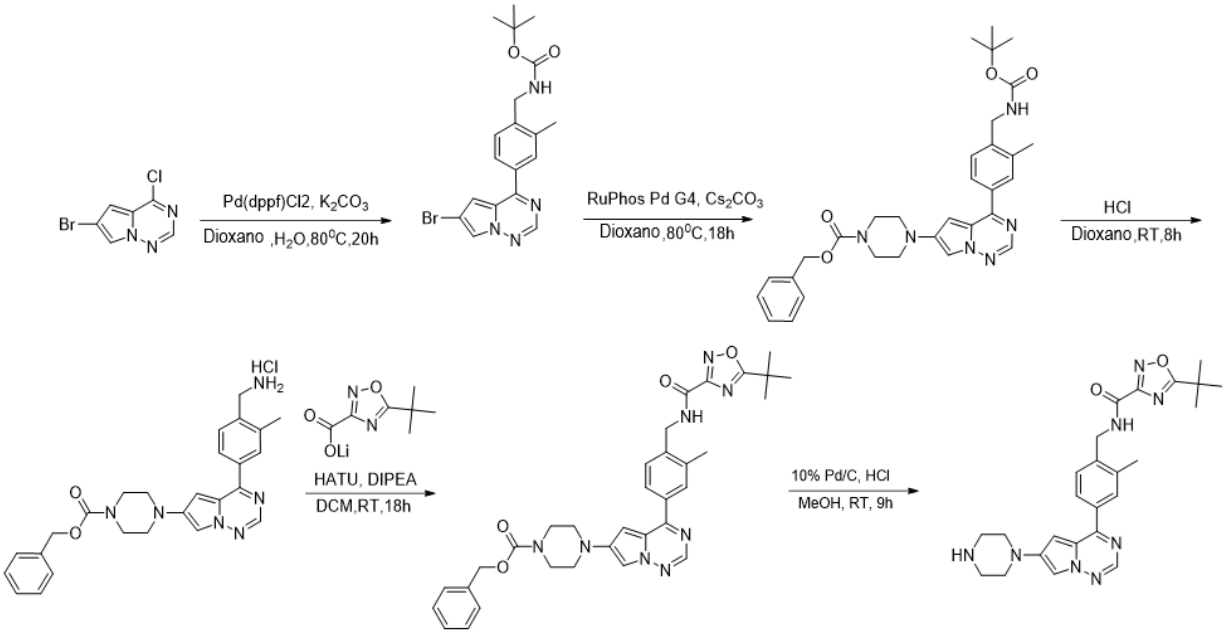
A una solución de N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-4-fluoro-

pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,13 g, 186,55 µmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (212,71 mg, 1,87 mmol, 143,73 µl) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se secó a alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-pentil]-4-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (0,11 g, 1156,51 µmol, rendimiento del 62,45 %) se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^-): *m/z* 595,4 $[M-H]^-$.

Etapa 11:

A una solución de sal de 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-pentil]-4-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (0,15 g, 211,04 µmol) en DMF (2 ml) se añadió sal de TFA de 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-pentil]-4-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (0,15 g, 211,04 µmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (272,76 mg, 2,11 mmol, 367,60 µL) a 0 °C. Luego, se añadió benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio;hexafluorofosfato (219,65 mg, 422,08 µmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada para obtener un sólido. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el producto bruto. La mezcla bruta resultante se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar sal de ácido fórmico 5-terc-butil-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-4-fluoro-pentil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (29,4 mg, 36,84 µmol, 17,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 5H), 4,73 (d, *J* = 49,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,70-2,51 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,18-2,01 (m, 4H), 1,83-1,58 (m, 8H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 749,4 $[M+H]^+$.

Procedimiento General (piperazinas)



(4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo:

Una solución de N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (41,3 g, 118,93 mmol), 6-bromo-4-cloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (27,65 g, 118,93 mmol), K_2CO_3 (49,31 g, 356,80 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (4,86 g, 5,95 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y H2O (90 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h en atmósfera inerte. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó en agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 720 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)carbamato de terc-butilo (30,1 g, 68,52 mmol, 58% de rendimiento). ^{1}H NMR (500MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,49 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,42 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

4-(4-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo:

N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil] metil]carbamato de terc-butilo (29 g, 69,49 mmol), piperazina-1-carboxilato de bencilo (45,92 g, 208,48 mmol, 40,21 ml), Cs_2CO_3 (67,93 g, 208,48 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (350 ml). La solución se desgasificó a presión reducida, seguido de la adición de RuPhos Pd G4 (3,54 g, 4,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80° C en una atmósfera de argón durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 720 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 4-(4-(4-(((terc-

butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (22,1 g, 38,83 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 557,4 $[M+H]^+$.

HCl 4-(4-(4-(aminometil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo:

A una solución de 4-[4-[4-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]-3-metilfenil] pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (10,6 g, 19,61 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadieron 24,51 ml de HCl en dioxano (4 M en dioxano, 24,51 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se evaporó *al vacío* y se trituró con MTBE (50 ml) y se filtró para dar 4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1- f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (8,95 g, 16,52 mmol, 84 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido rojo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 457,0 $[M+H]^+$.

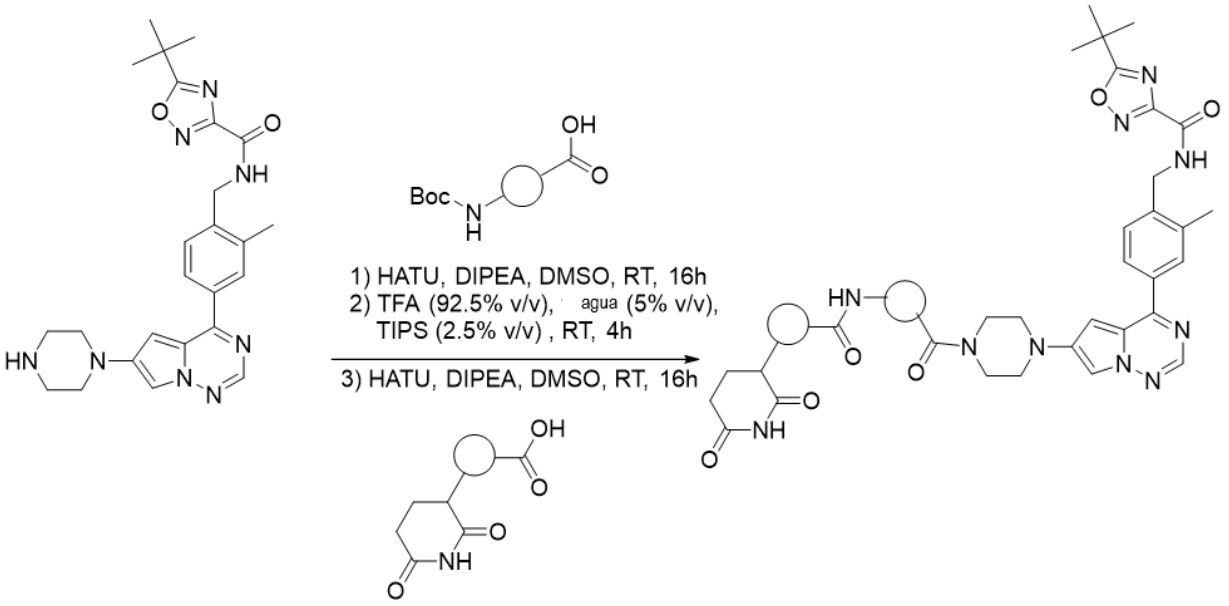
4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo:

A una solución de 4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (19,05 g, 38,64 mmol, clorhidrato) en DCM (500 ml) y DMF (50 ml) se añadieron 5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato (10,21 g, 57,96 mmol), HATU (22,10 g , 57,96 mmol) y DIPEA (14,98 g, 115,92 mmol, 20,19 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 240 g de SiO_2, éter de petróleo/MTBE con MTBE de 0~100%, velocidad de flujo = 80 ml/min. Rv=50-130) para dar 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (7,2 g, 11,24 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 609,2 $[M+H]^+$.

5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida :

Una solución de 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metilfenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,05 g, 3,37 mmol) y paladio al 10 % en peso sobre carbono (358,41 mg, 336,79 µmol) en metanol (120 ml) y HCl en agua (1 M, 16,84 ml) se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La solución se filtró y se concentró al vacío. Se añadió carbonato de potasio 1 M (1 M en agua) para la neutralización y la solución se extrajo con DCM (25 ml x 3) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía (Companion combiflash; 40 g SiO_2, cloroformo/metanol +TEA (2%) con metanol+TEA (2%) desde 5~8% velocidad de flujo = 40 ml/min, Rv = 5-12 CV) para dar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-(6-

piperazin-1-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,75 g, 1,45 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES+): *m/z* = 475,2 [M+H]+.

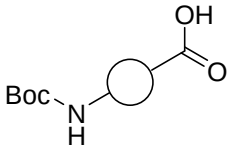
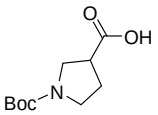
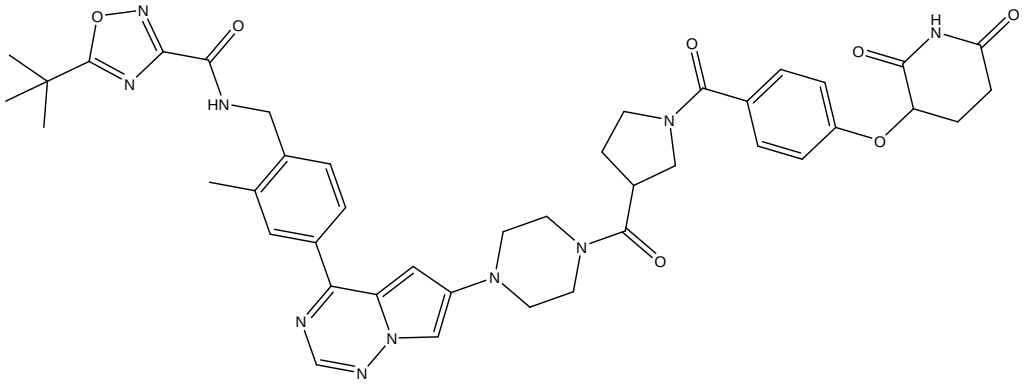
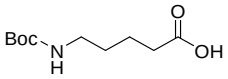


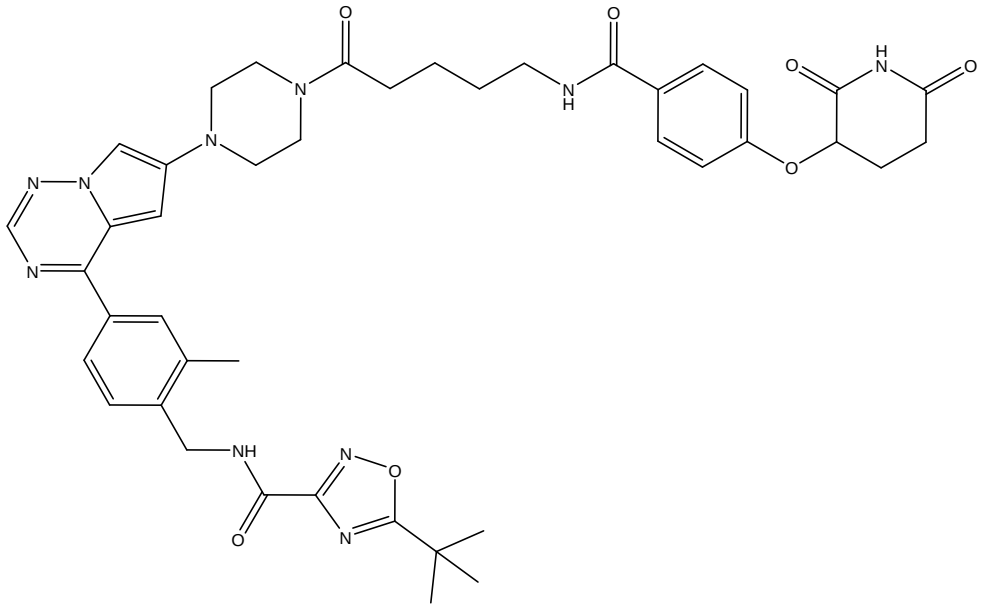
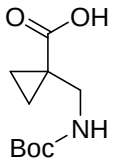
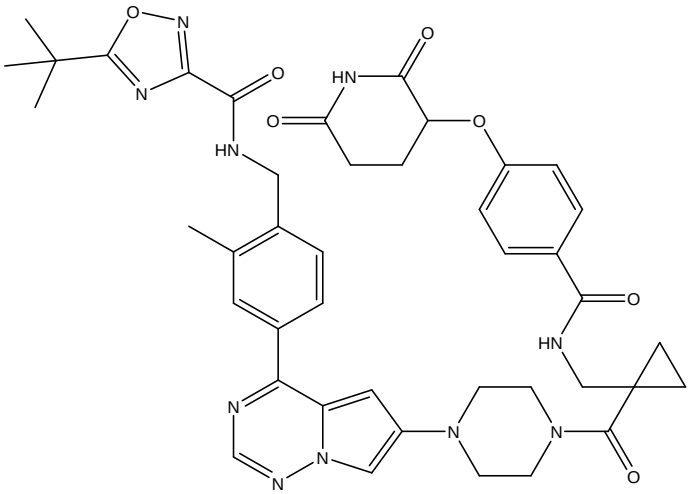
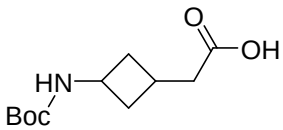
Procedimiento general: Todas las reacciones se realizaron en una escala de 30-50 mg.

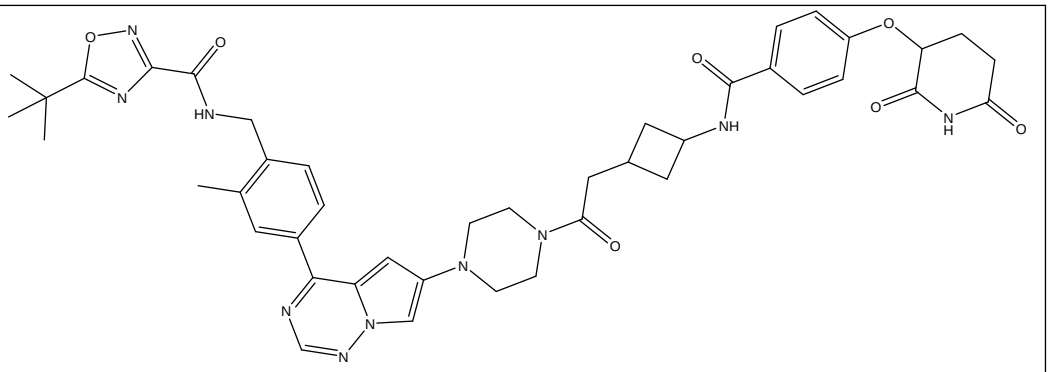
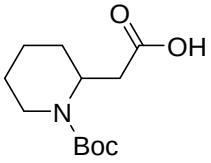
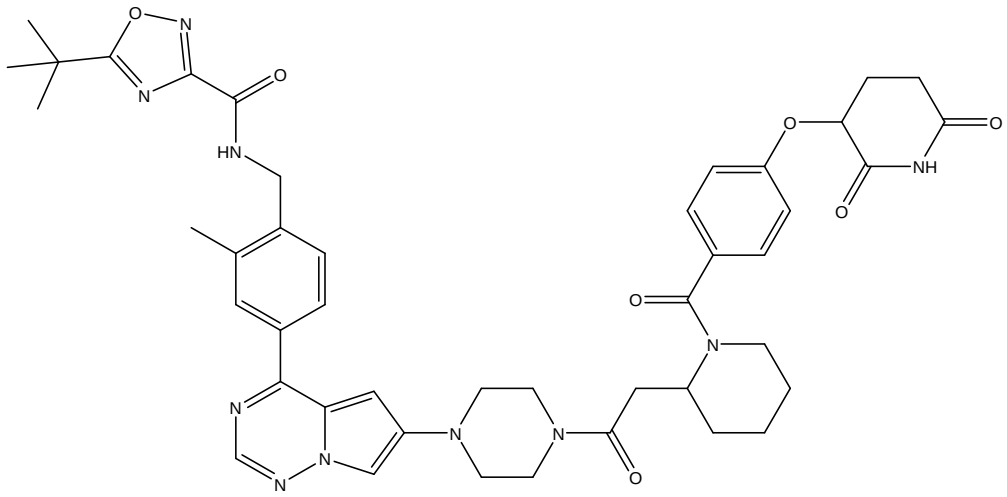
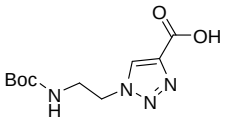
Una solución de 5-(*terc-butil*)-N-(2-metil-4-(6-(piperazin-1-il)pirrolo[2,1-*F*][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1 equiv.), bloque de construcción de ácido respectivo (1,1 equiv.), véase **la Tabla 1**, HATU (1,1 equiv.) y DIPEA (2,5 equiv.) en DMSO seco (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 ml) y la solución obtenida se concentró a presión reducida. Una solución de TFA (92,5% v/v), agua (5% v/v) y TIPS (2,5% v/v), luego se añadió en una porción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO seco (0,7 ml) seguido de la adición de ácido 4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoico o ácido 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)acético (1,1 equiv.), DIPEA (5,2 equiv.) y HATU (1,1 equiv.) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml). La solución se filtró, analizó por LCMS y luego se sometió a HPLC preparatoria (Waters SunFire C18 19*100 columna de 5 mkm; mezcla de gradiente H2O-MeCN-0,1% TFA como fase móvil) para dar los productos correspondientes.

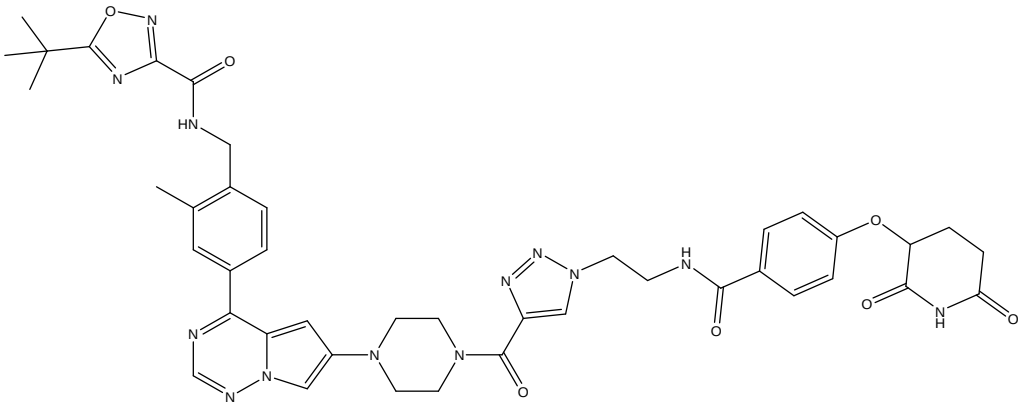
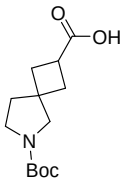
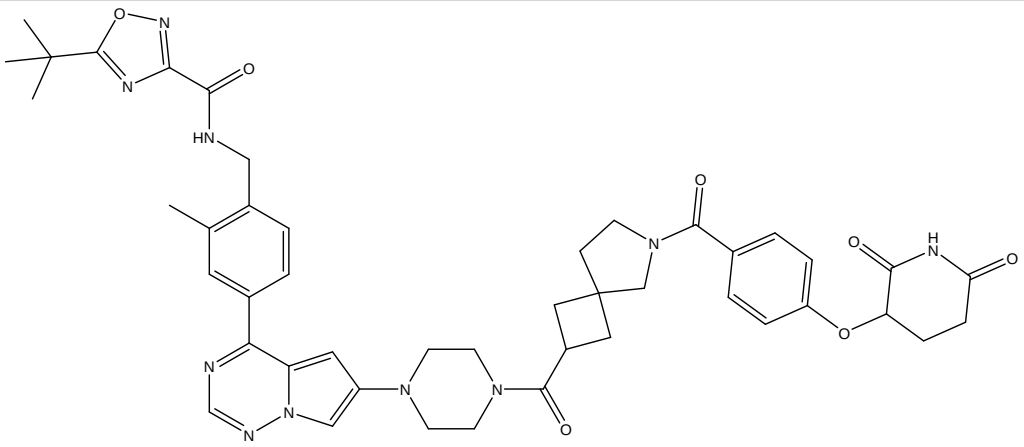
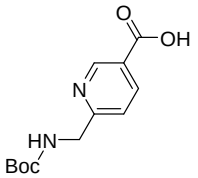
Tabla 1

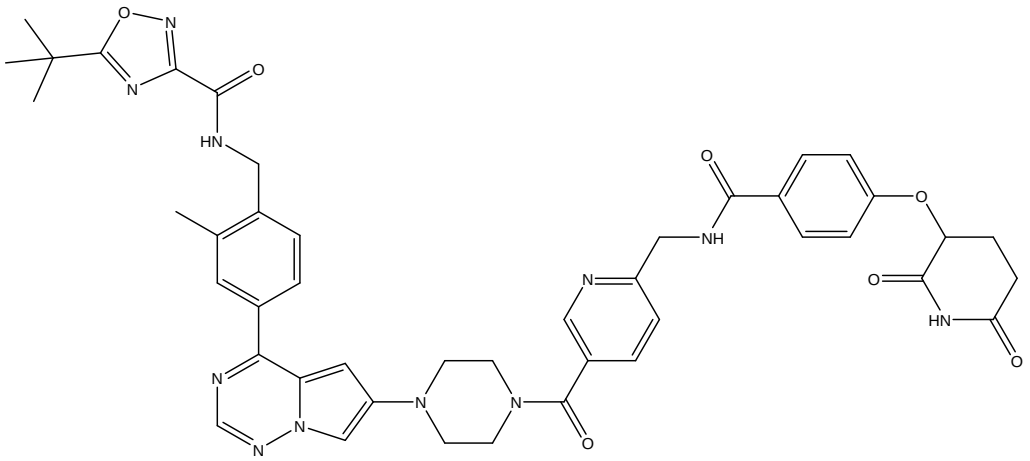
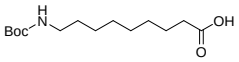
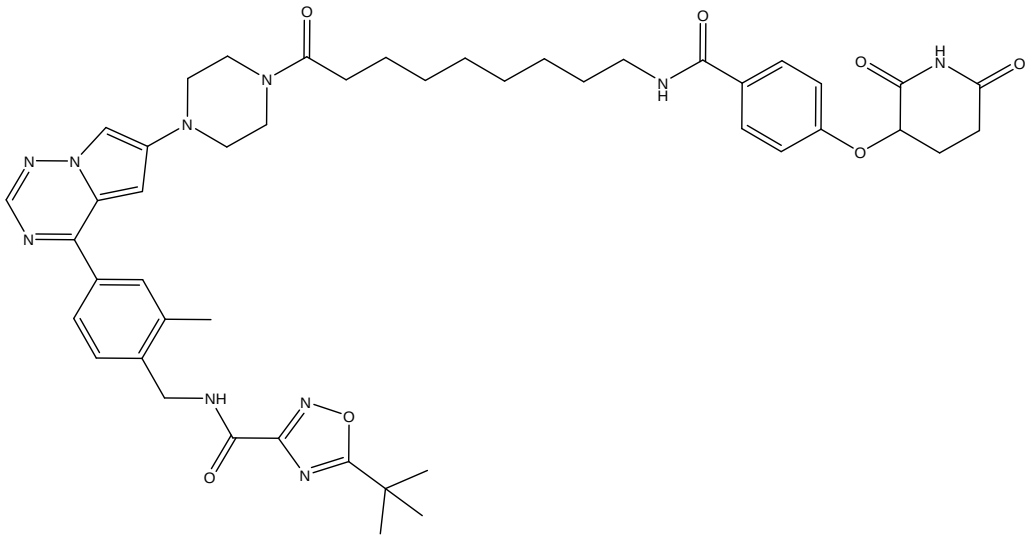
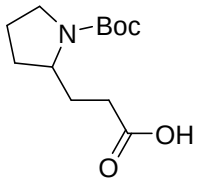
Ejemplo	Nombre de la IUPAC		

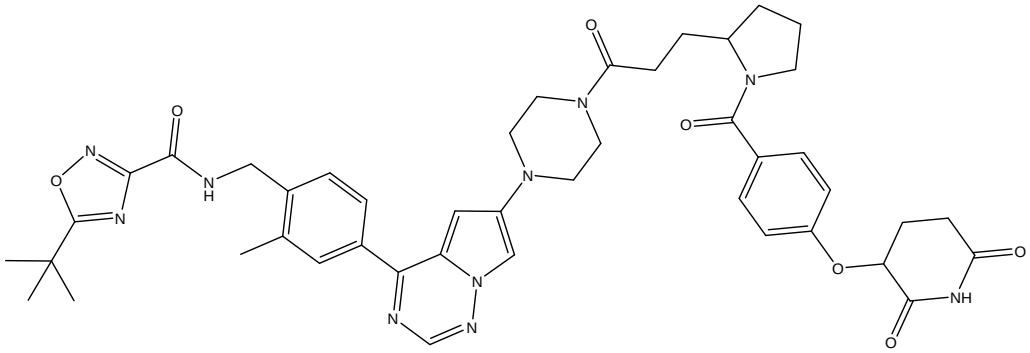
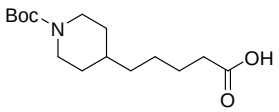
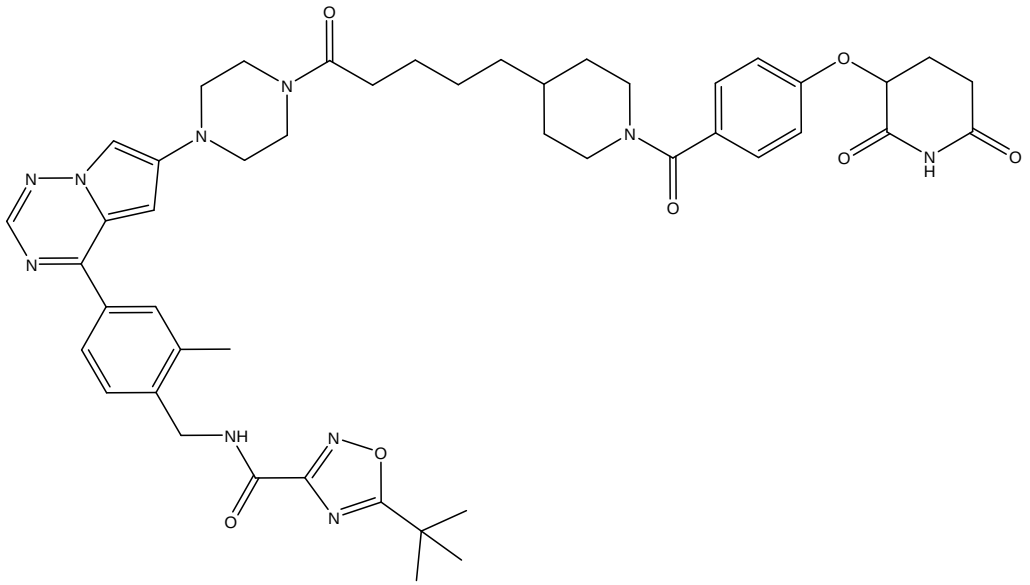
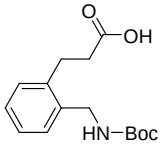
			 "bloque de construcción de ácido respectivo"
172	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=803,2 $[M+H]^+$	
			
173	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)pentanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=805,4 $M+H]^+$	

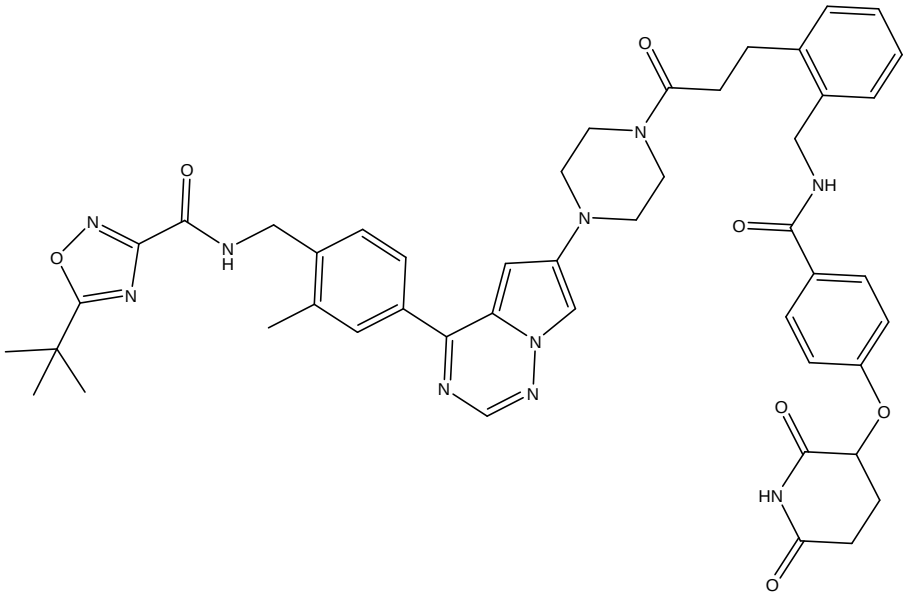
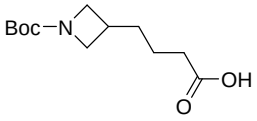
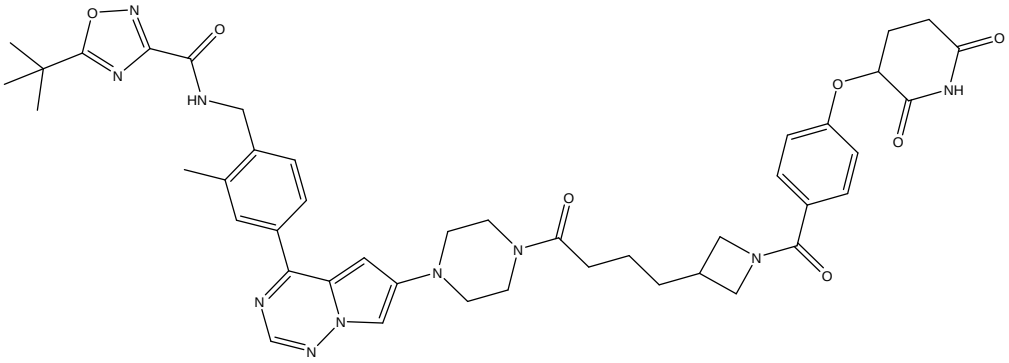
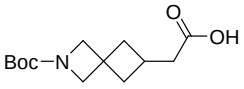
			
174	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(1-((4-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)metil)ciclopropan-1-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=803,4 $[M+H]^+$	
			
175	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-(3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)ciclobutil)acetil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=817,4 $[M+H]^+$	

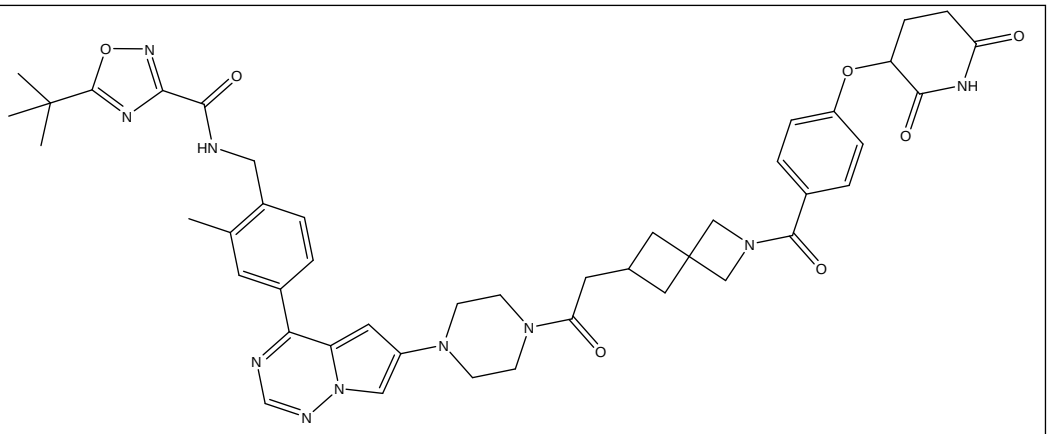
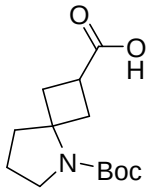
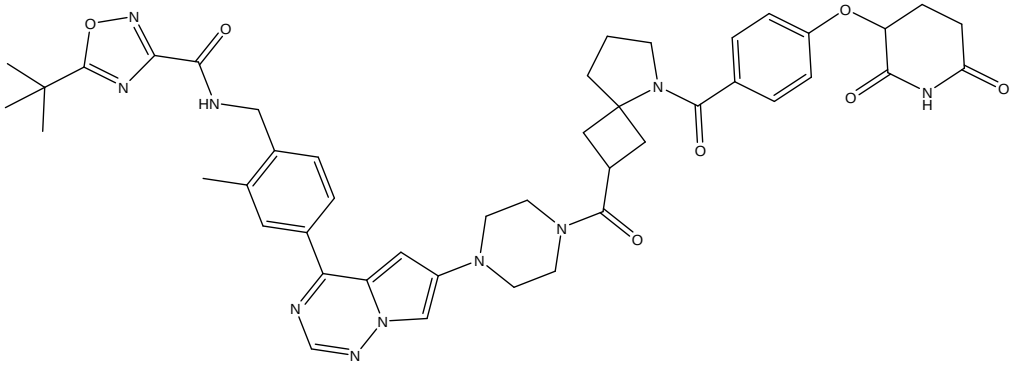
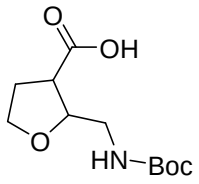
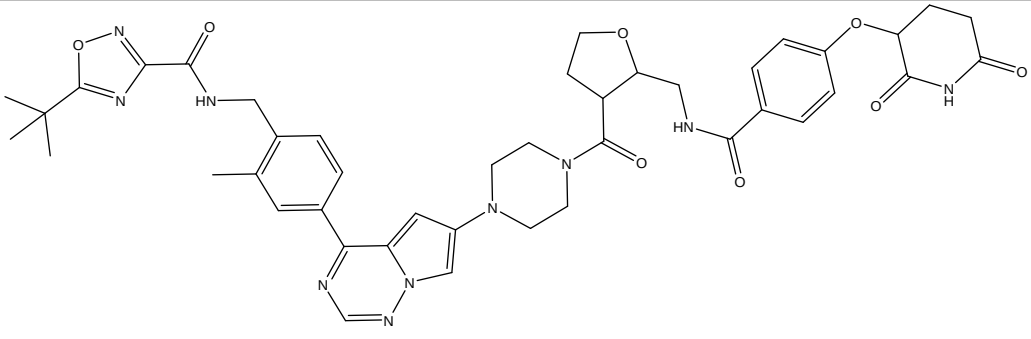
			
176	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)piperidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=831,4 $[M+H]^+$	
			
177	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=844,2 $[M+H]^+$	

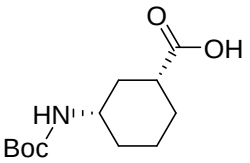
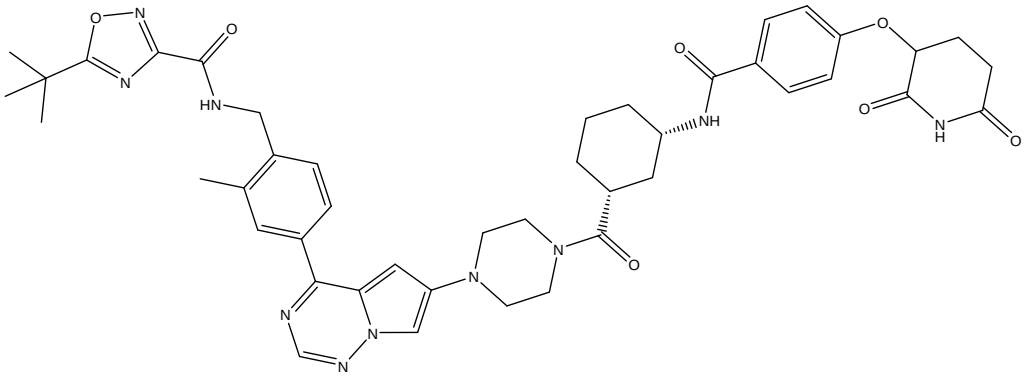
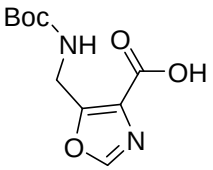
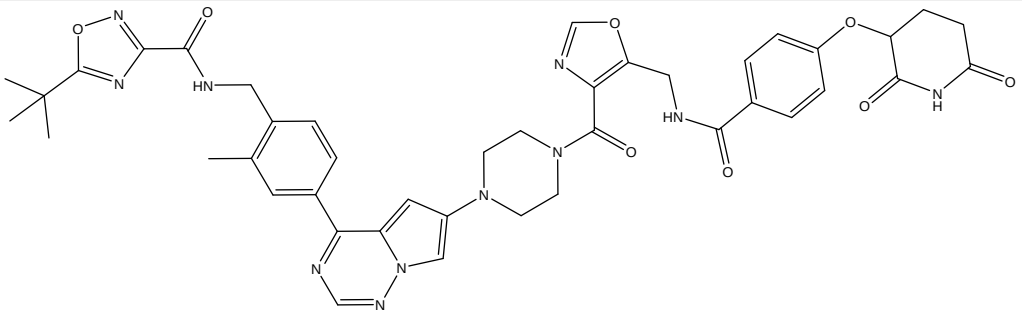
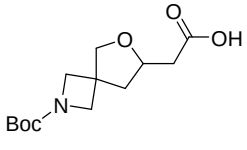
			
178	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(6-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)-6-azaspiro[3,4]octan-2-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=843,4 $[M+H]^+$	
			
179	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(6-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxiy)benzamido)metil)nicotinoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=840,2 $[M+H]^+$	

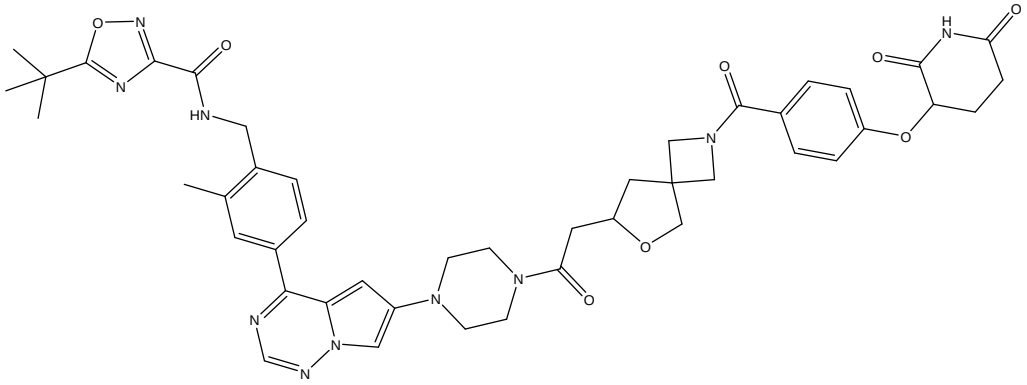
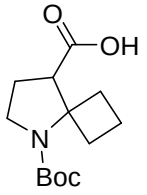
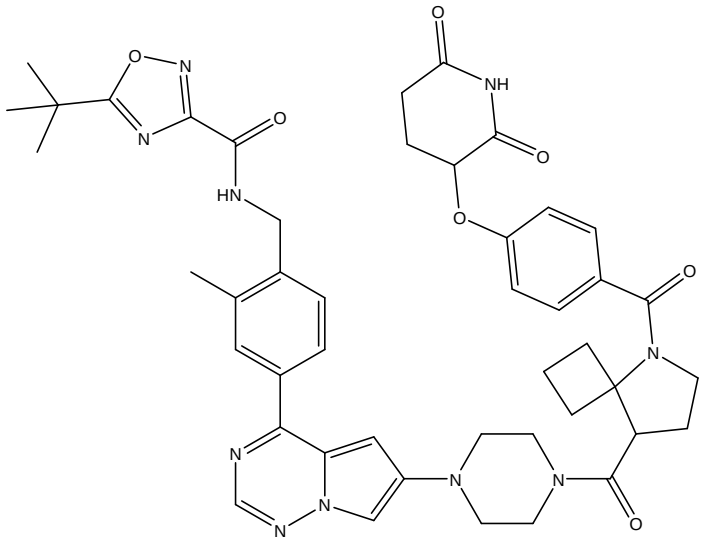
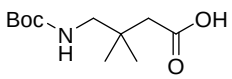
			
180	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(9-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)nonanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=861,4 $[M+H]^+$	
			
181	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(3-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)pirrolidin-2-il)propanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=831,6 $[M+H]^+$	

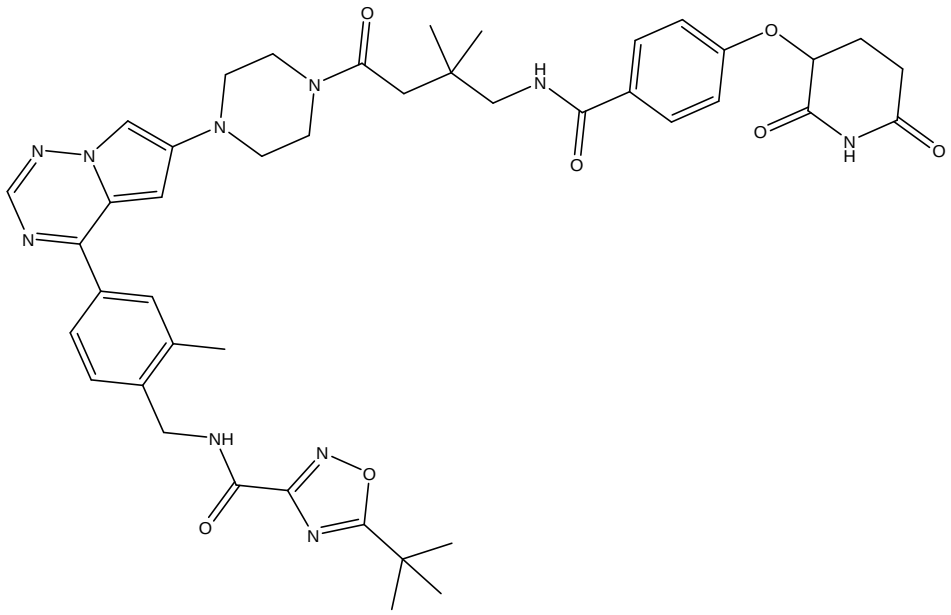
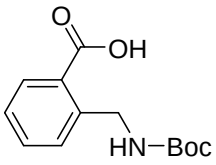
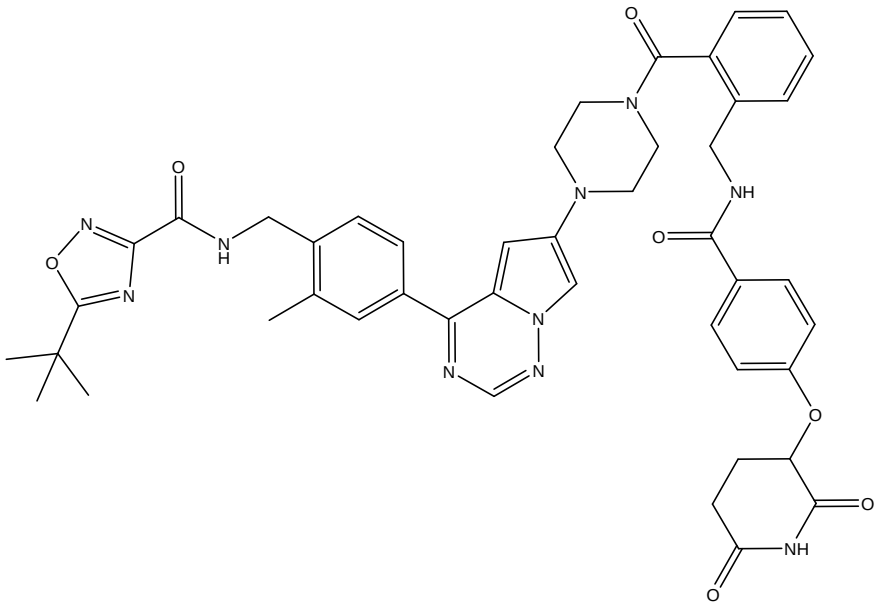
			
182	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(5-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)piperidin-4-il)pentanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=873,6 $[M+H]^+$	
			
183	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(3-(2-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)metil)fenil)propanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=867,4 $[M+H]^+$	

			
184	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)azetidin-3-il)butanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=831,4 $[M+H]^+$	
			
185	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)-2-azaspiro[3,3]heptan-6-il)acetil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=844,4 $[M+H]^+$	

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">  </td></tr>
<tr><td rowspan="2">186</td><td>5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)-5-azaspiro[3,4]octan-2-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida</td><td>LCMS: m/z=843,4 [M+H]$^+$</td><td>  </td></tr>
<tr><td colspan="3">  </td></tr>
<tr><td rowspan="2">187</td><td>5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)metil)tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida</td><td>LCMS: m/z=833,4 [M+H]$^+$</td><td>  </td></tr>
<tr><td colspan="3">  </td></tr>
</table>

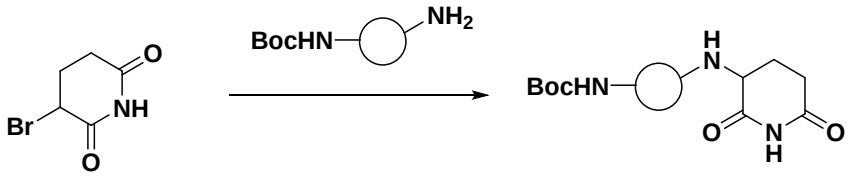
188	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((1R,3S)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)ciclohexano-1-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=831,4 $[M+H]^+$	
			
189	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(5-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)metil)oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=830,0 $[M+H]^+$	
			
190	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-7-il)acetil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=859,4 $[M+H]^+$	

			
191	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzoil)-5-azaspiro[3,4]octan-8-carbonil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=843,4 $[M+H]^+$	
			
192	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)-3,3-dimetilbutanoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=819,4 $[M+H]^+$	

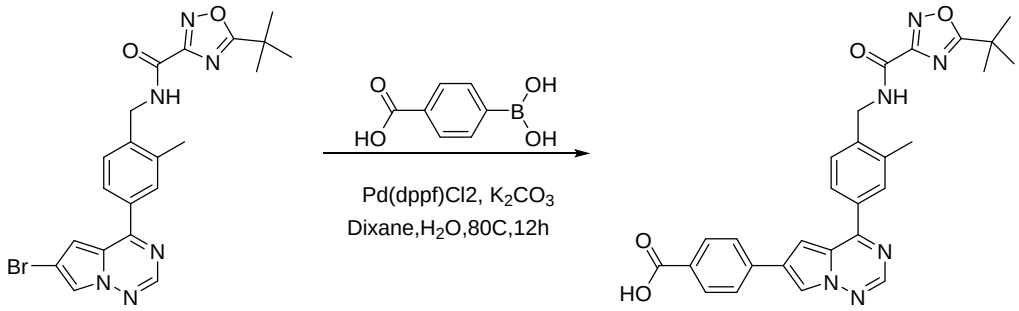
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">  </td></tr>
<tr><td rowspan="2">193</td><td>5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)benzamido)metil)benzoil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida</td><td>LCMS:
m/z=839,2
$[M+H]^+$</td><td>  </td></tr>
<tr><td colspan="3">  </td></tr>
</table>

Procedimientos Generales (Benzamidas)

Síntesis Intermedia

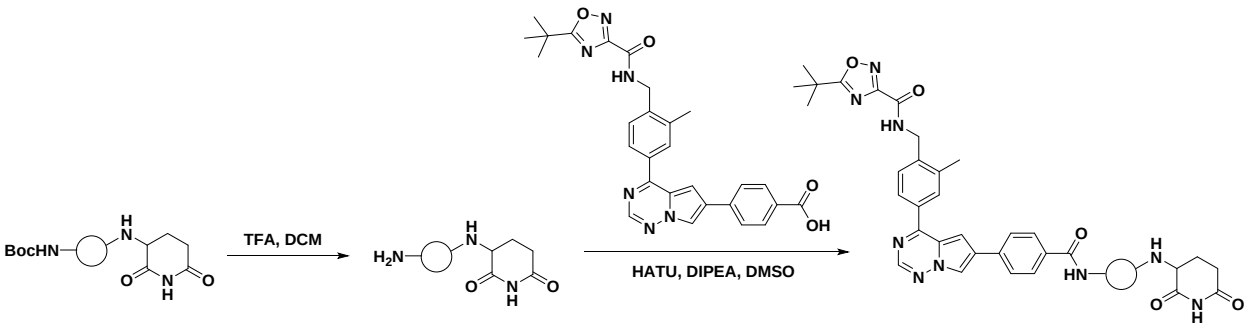


Una solución de 3-bromopiperidin-2,6-diona (1 equiv.), el respectivo bloque de construcción de amina (1 equiv.) y DIPEA (3 equiv.) en 1,4-dioxano se agitó a 100 °C durante 24 h en atmósfera inerte. Se añadió una segunda porción de 3-bromopiperidin-2,6-diona (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparatoria. ((Columna Waters SunFire C18 19*100 5 mkm; mezcla de gradiente H2O-MeCN como una fase móvil)) para producir los intermedios deseados.



Ácido 4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)benzoico:

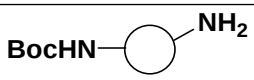
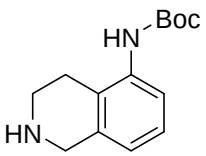
Una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (4,01 g, 8,54 mmol), ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (2,33 g, 9,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (697,74 mg, 854,40 µmol) y K_2CO3 (3,54 g, 25,63 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml), se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera inerte. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró, luego se diluyó en agua (250 ml) y se filtró. Los filtrados se acidificaron con $NaHSO_4$ 1 M (pH 3-4) y se filtraron. El sólido se secó, se calentó a reflujo en CH_3CN (40 ml) y se filtró. La torta se lavó con CH_3CN (20 ml) y se secó para proporcionar ácido 4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]benzoico (3,7 g, 6,59 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 511,2 [M+H]+.

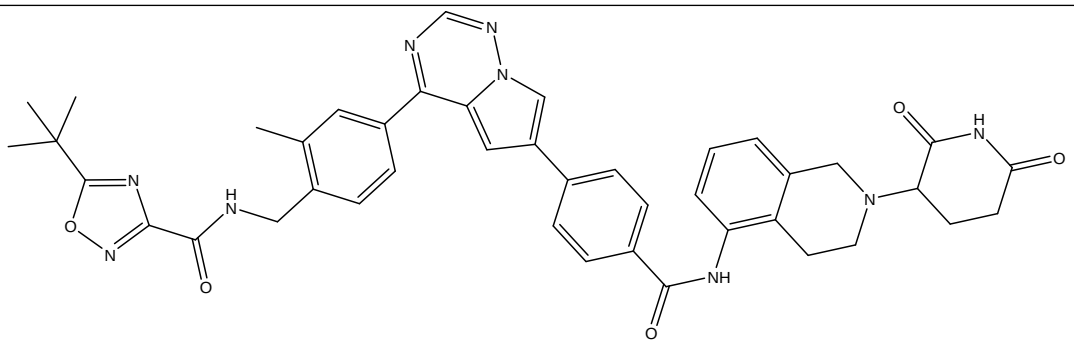
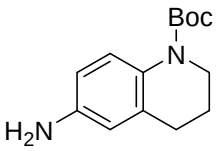
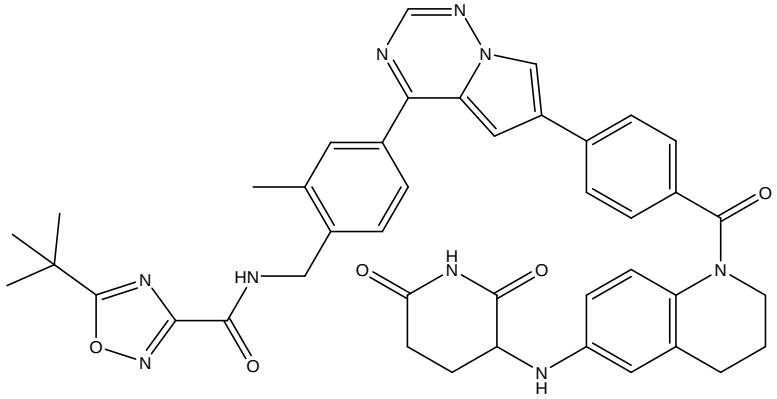
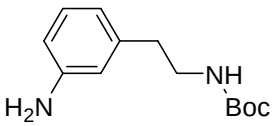
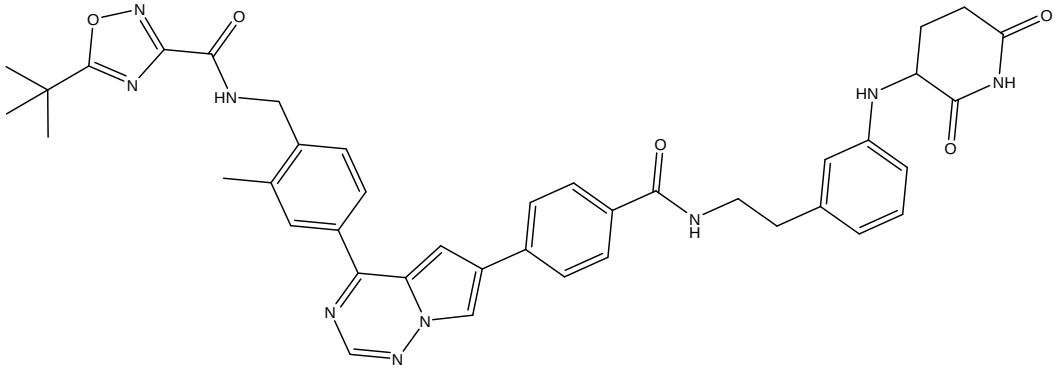


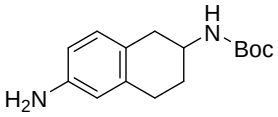
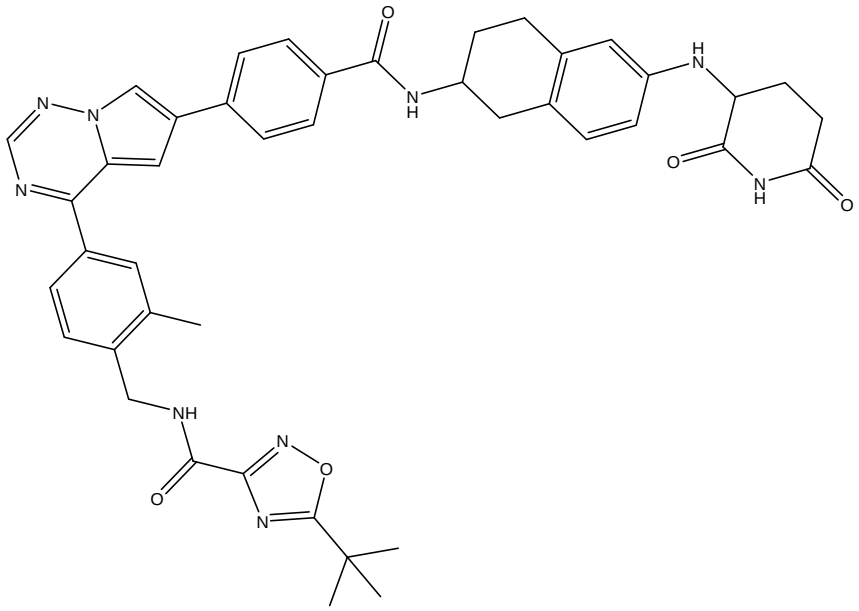
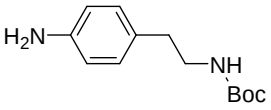
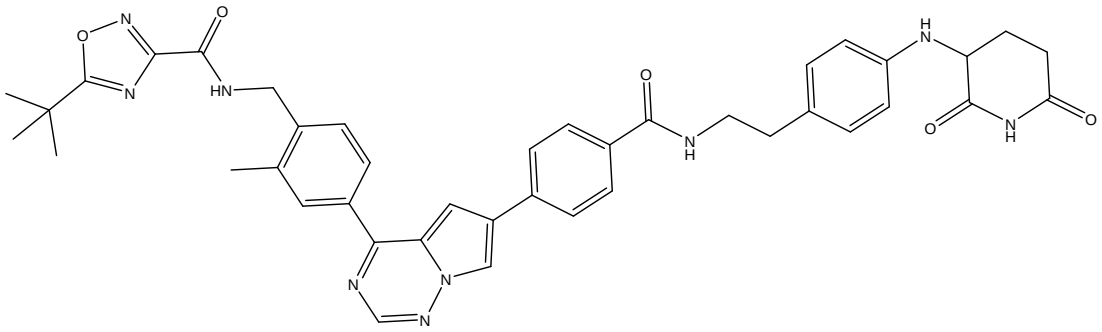
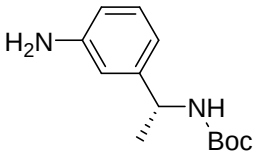
Todas las síntesis se realizaron en una escala de ~40 mg.

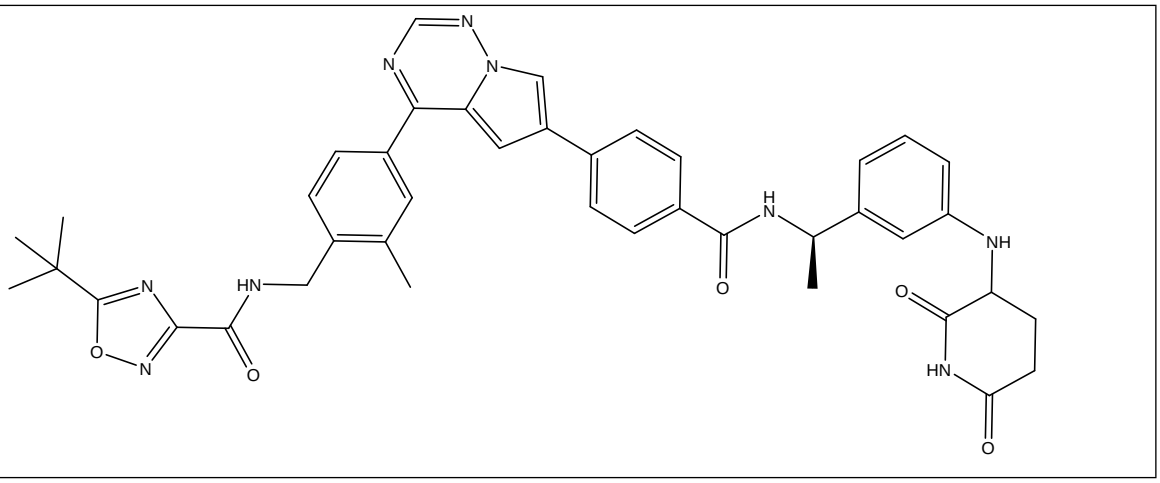
El bloque de construcción intermedio respectivo (1,0 equiv.), véase **la Tabla 2**, se agitó en DCM seco (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO seco (0,3 ml) seguido de la adición de ácido 4-(4-(4-((5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)metil)-3-metilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)benzoico (1,0 equiv.), DIPEA (6,0 equiv.) y HATU (1,1 equiv.) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO (0,15 ml). La solución se filtró, se analizó mediante LCMS y luego se sometió a HPLC preparatoria (Waters SunFire C18 19*100 columna de 5 mkm; mezcla de gradiente H2O-MeCN-0,1% TFA como fase móvil) para proporcionar los productos correspondientes.

Tabla 2

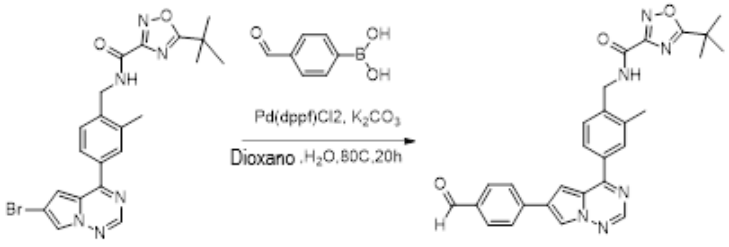
Ejemplo	Nombre de la IUPAC		 Precursor del "bloque de construcción intermedio respectivo"
194	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)carbamoil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=752,4 $[M+H]^+$	

			
195	5-(tertc-butil)-N-(4-(6-(4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carbonil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=752,2 $[M+H]^+$	
			
196	5-(terc-butil)-N-(4-(2-(4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=740,3 $[M+H]^+$	
			

197	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=766,4 $[M+H]^+$	
			
198	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenetil)carbamoil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=740,2 $[M+H]^+$	
			
199	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(((1R)-1-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)etil)carbamoil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=738,4 $[M+H]^-$	

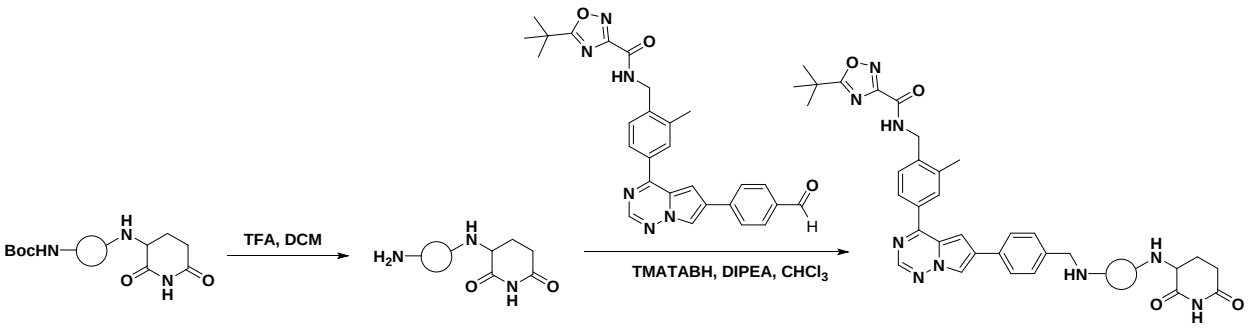
	

Procedimiento general (enlazadores de bencilo)



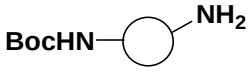
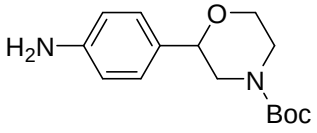
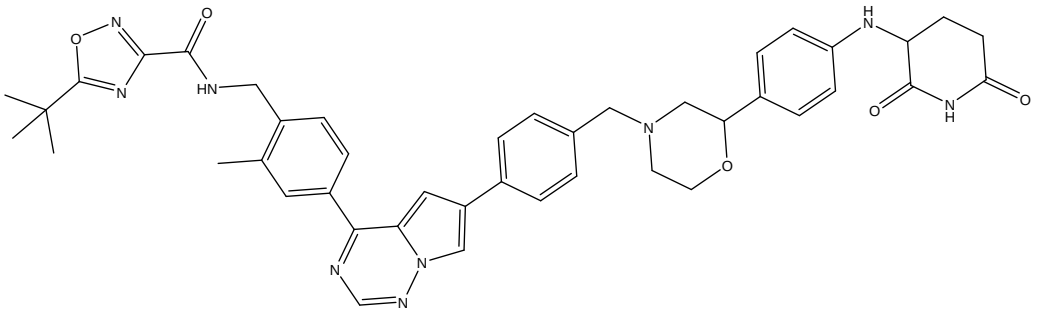
5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida:

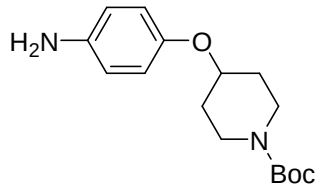
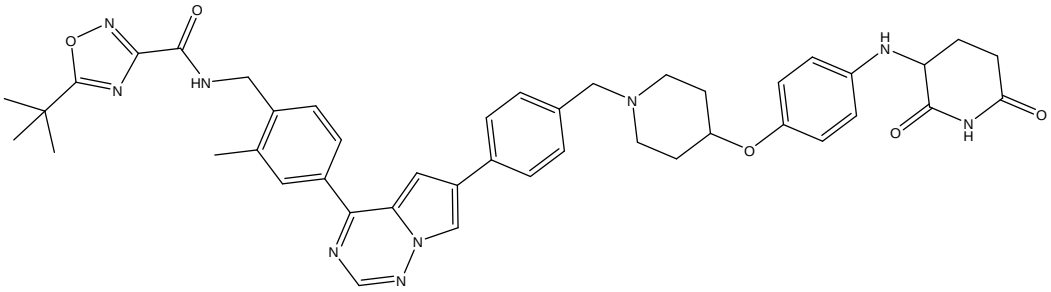
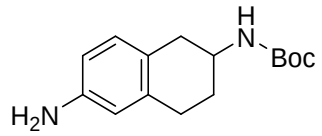
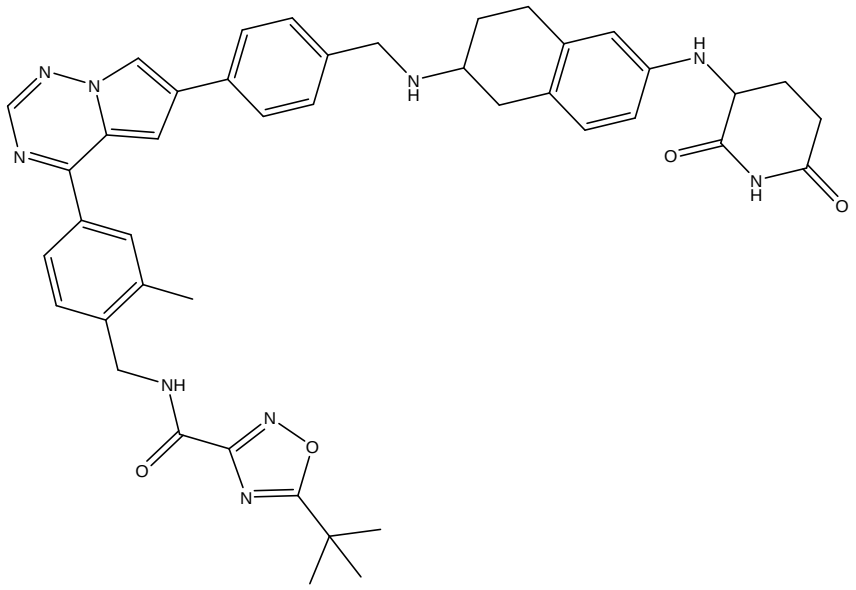
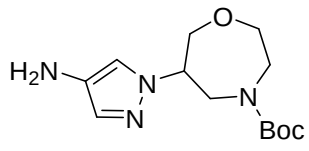
A una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (3,65 g, 8,75 mmol)en 1,4-dioxano (75 ml)yH_2O (7,5 ml), se añadió ácido (4-formilfenil)borónico (1,44 g, 9,62 mmol), K_2CO_3(3,63 g, 26,24 mmol) y$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (357,15 mg, 437,34 µmol)en atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, filtraron, y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion combiflash; 120 g SiO_2; éter de petróleo/EtOAc velocidad de flujo=75 ml/min, Rv=40-80 cv.) para dar N-[[4-[6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,72 g, 3,69 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS(ES^+): *m/z* = 495,1 [M+H]+.

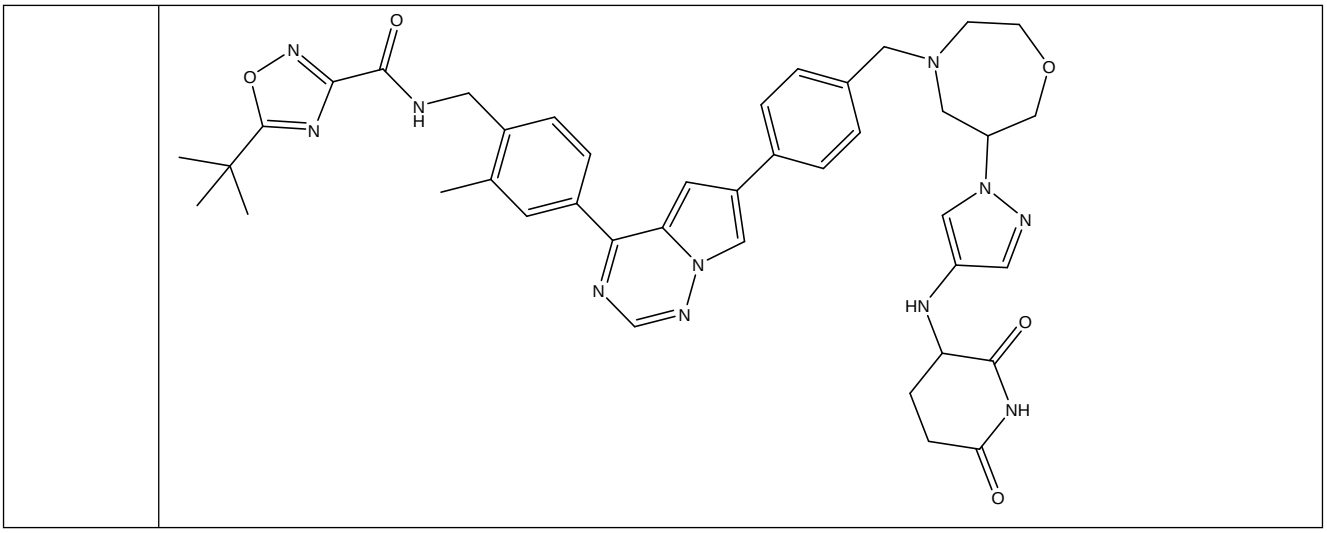


El bloque de construcción intermedio respectivo (1,0 equiv.), véase **la Tabla 3**, se agitó en DCM seco (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en cloroformo seco (0,5 ml) seguido de la adición de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-formilfenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1 equiv.), DIPEA (7 equiv.) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (TMATABH) (4,0 equiv.). La solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con una solución de amoníaco metanol (0,5 ml de 5% solución) y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (0,15 ml), se neutralizó con ácido acético, se filtró, se analizó por LCMS y luego se sometió a HPLC prep. (Waters SunFire C18 19*100 columna de 5 mkm; mezcla de gradiente H_2O-MeCN-0,1% TFA como una fase móvil) para dar los productos deseados.

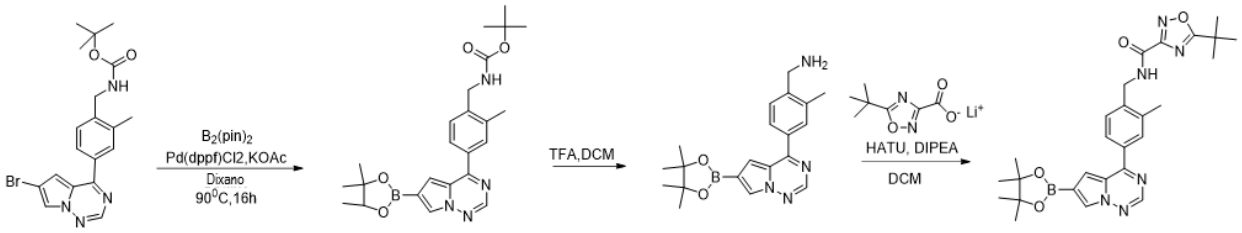
Tabla 3

Ejemplo	Nombre de la IUPAC		 Precursor del "bloque de construcción intermedio respectivo"
200	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)morfolino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=768,4 $[M+H]^+$	
			

201	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenoxi)piperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=782,4 $[M+H]^+$	
			
202	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(((6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=752,4 $[M+H]^+$	
			
203	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((6-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1,4-oxazepan-4-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=772,4 $[M+H]^+$	



Procedimiento general (enlazadores de bencilo)

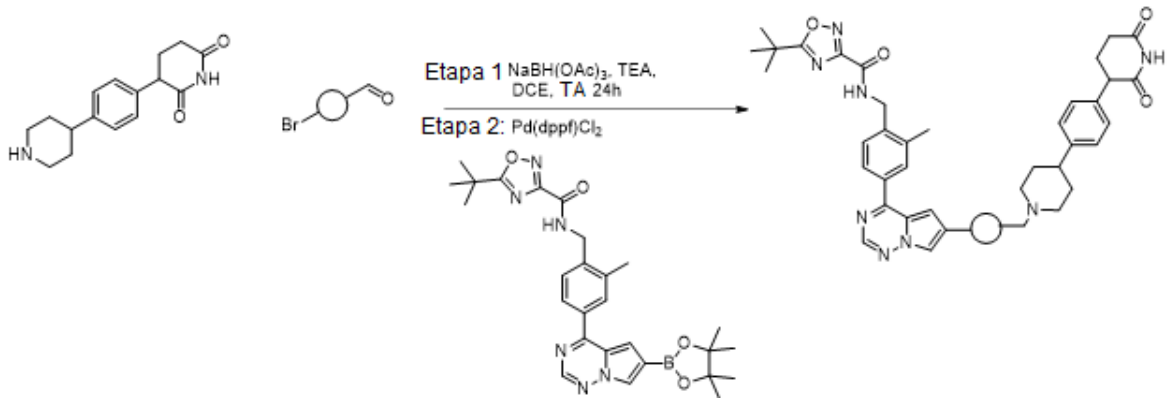


(2-metil-4-(6-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)carbamato de terc-butilo:

Una solución de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilfenil]metil]carbamato de terc-butilo (10 g, 21,81 mmol) 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,65 g, 26,17 mmol) y KOAc (6,42 g, 65,42 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó y luego se calentó durante la noche a 80 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se filtró y se lavó con salmuera (200 ml x2). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Companion;120 g SiO_2; éter de petróleo/MtBE con MtBE de 0 a 50%, velocidad de flujo=85 ml/min, Rv=8-9cv.) para dar N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 9,69 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,02 - 7,83 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 2,54 - 2,33 (m, 3H), 1,48-1,27 (m, 21H)

5-(terc-butil)-N-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

A una solución de N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 10,77 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (33,09 g, 290,20 mmol, 22,22 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 48 h, luego se concentró para proporcionar [2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metanamina (5 g, 8,90 mmol, 83 % de rendimiento de trifluoroacetato) como un aceite amarillo oscuro y se usó en la siguiente etapa sin purificación. Una solución de [2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metanamina (2,4 g, 5,03 mmol, trifluoroacetato), (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (1,33 g, 7,26 mmol, litio), HATU (2,88 g, 7,54 mmol) y DIPEA (1,95 g, 15,09 mmol, 2,63 ml) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua, salmuera (50 ml x 2), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó de i-PrOH\éter (2:1), para dar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,91 g, 1,59 mmol, 31,54 % de rendimiento). LC-MS(ES^+): *m/z* = 517,2 $[M+H]^+$.



Etapa 1. Una solución de RCHO (1,0 equiv.), consulte **la Tabla 4**, clorhidrato de 3-(4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona (1,1 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) (3,0 equiv.), y se añadió trietilamina (2,0 equiv.) en DCE seco (aprox. 2,5 ml por 100 mg de producto) y la solución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 2 ml de solución ac. de $NaHCO_3$ al 10 %., seguido de extracción con DCM (2x2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a presión reducida. El producto obtenido tenía suficiente pureza y se usó en experimentos adicionales sin ninguna purificación adicional.

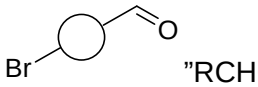
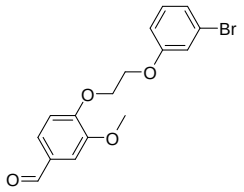
Etapa 2. (Método A utilizado para los Ejemplos 207 y 208)

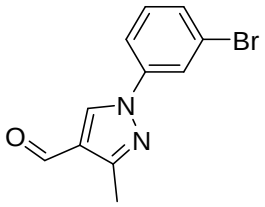
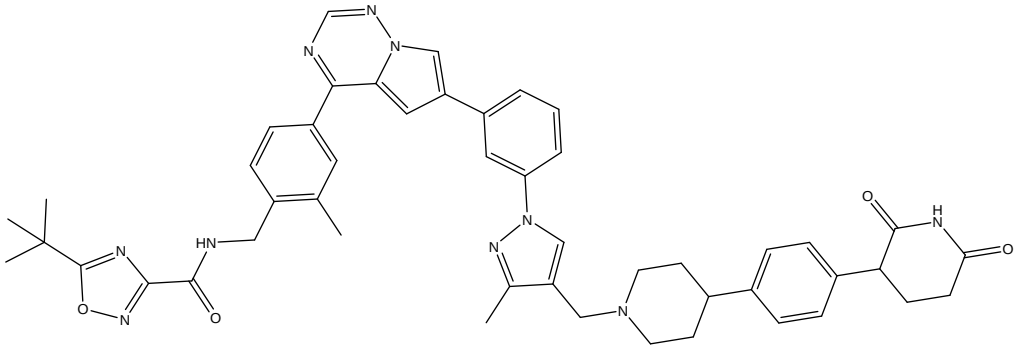
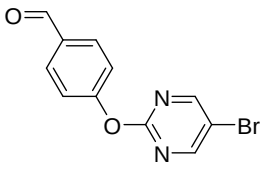
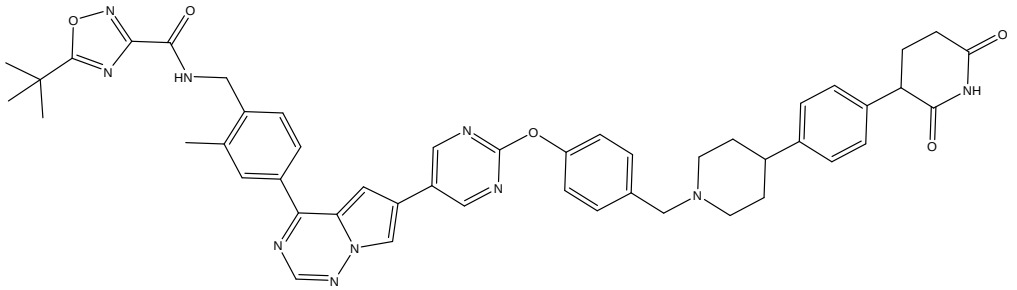
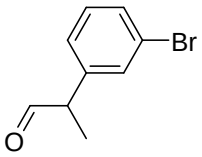
Se cargó un vial con el material preparado en la etapa 1 (1,0 equiv.), 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-*F*][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-

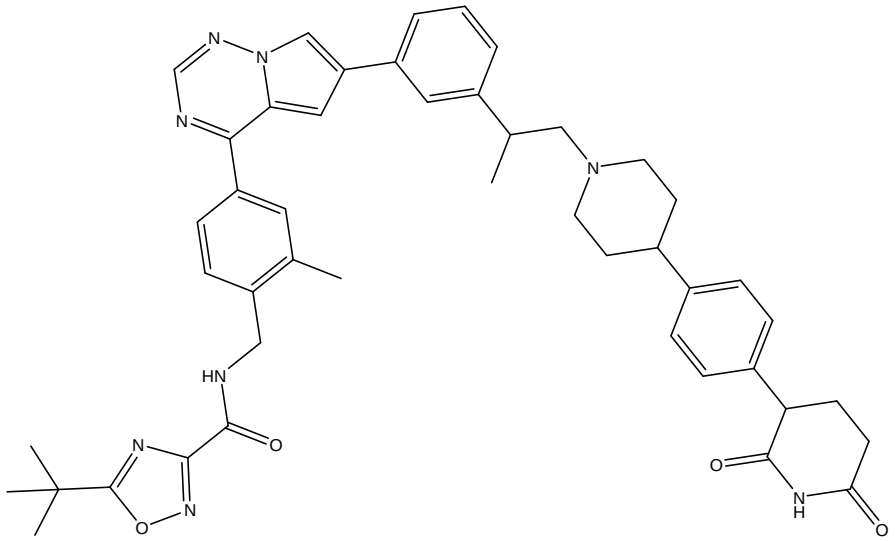
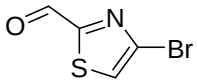
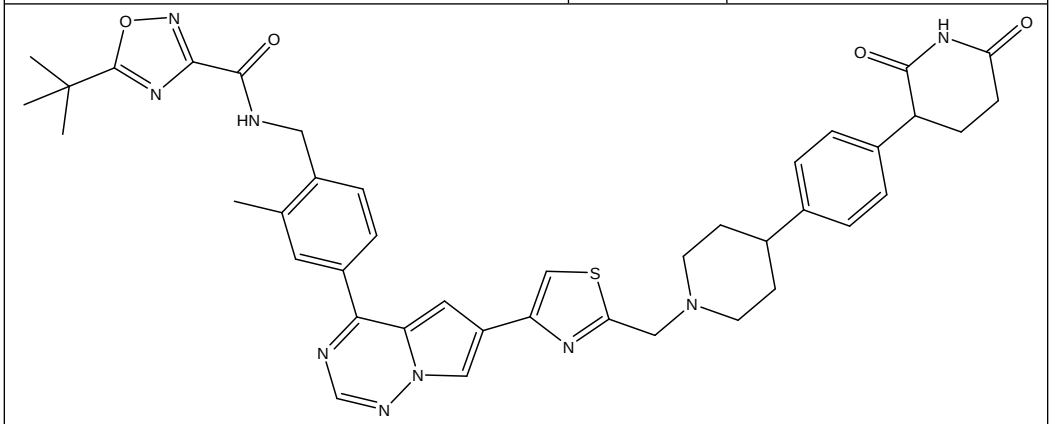
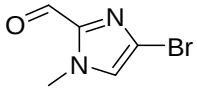
carboxamida (1,0 equiv.), K_3PO_4 (2,5 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 DCM (10 % mol.) y 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó con agitación durante 24 h a 80-85 °C en atmósfera inerte. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC prep. (Waters SunFire C18 19*100 columna de 5 mkm; mezcla de gradiente H_2O-ACN-TFA 0,1%; flujo 30ml/min (bomba de carga 4ml/min acetonitrilo)) para proporcionar los productos correspondientes.

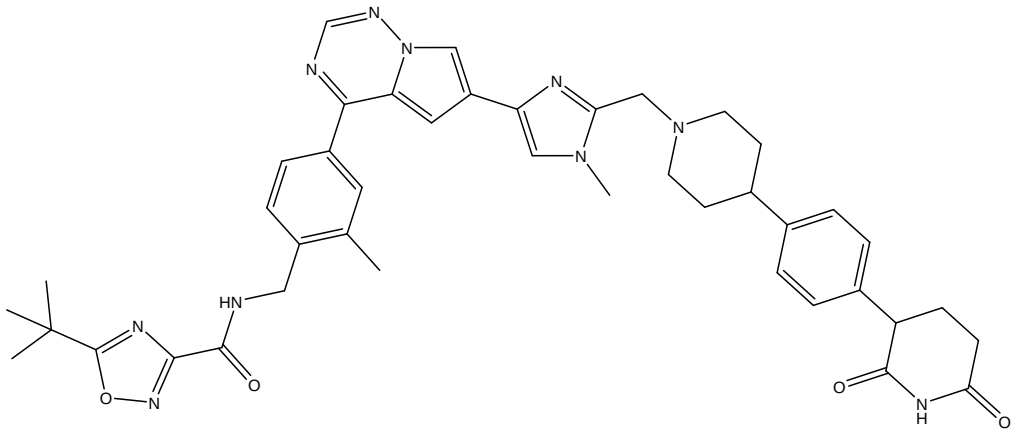
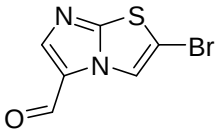
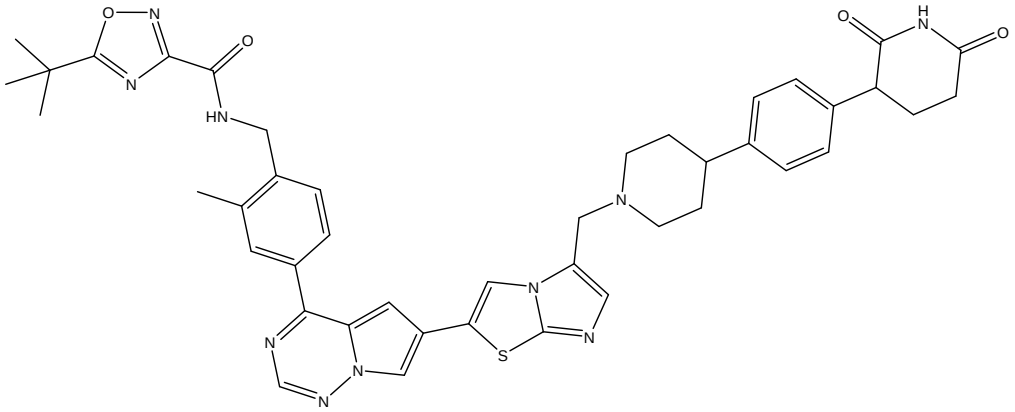
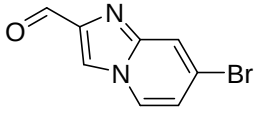
Etapa 2. (Método B) Se cargó un vial con el material preparado en la etapa 1 (1,0 equiv.), 5-(*terc*-butil)-*N*-(2-metil-4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,1-*F*][1,2,4]triazin-4-il)bencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1,0 equiv.), Na_2CO_3 (2,5 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 DCM (10 % mol.) y dioxano/H_2O (20:1) (2 ml). La mezcla de reacción se selló y se calentó con agitación durante 24 h a 80-85 °C en atmósfera inerte. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC prep. (Waters SunFire C18 19*100 columna de 5 mkm; mezcla de gradiente H_2O-ACN-TFA 0,1%; flujo 30ml/min (bomba de carga 4ml/min acetonitrilo)) para proporcionar los productos correspondientes.

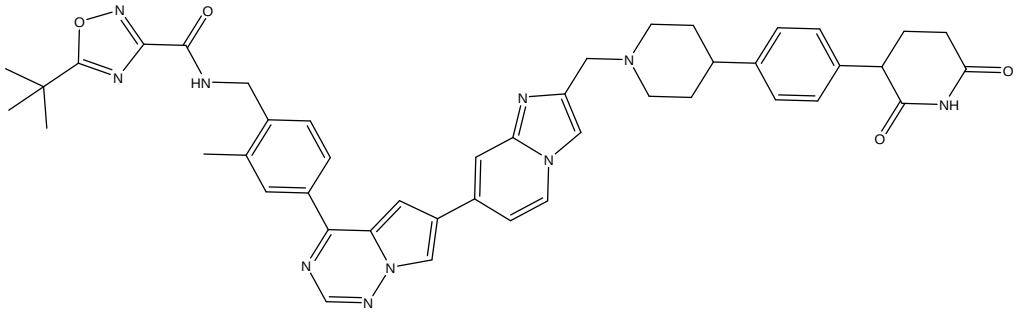
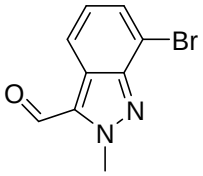
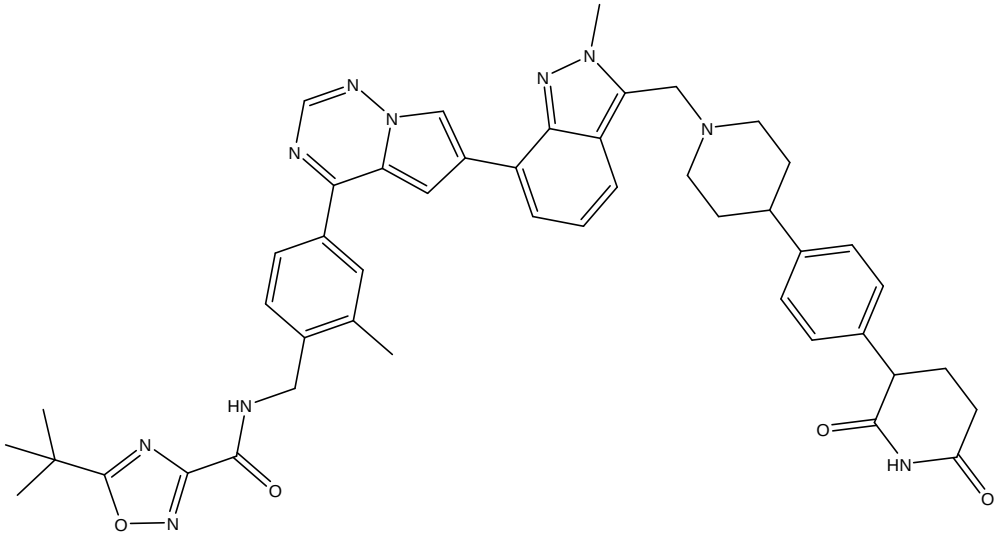
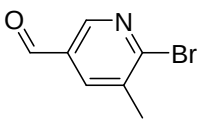
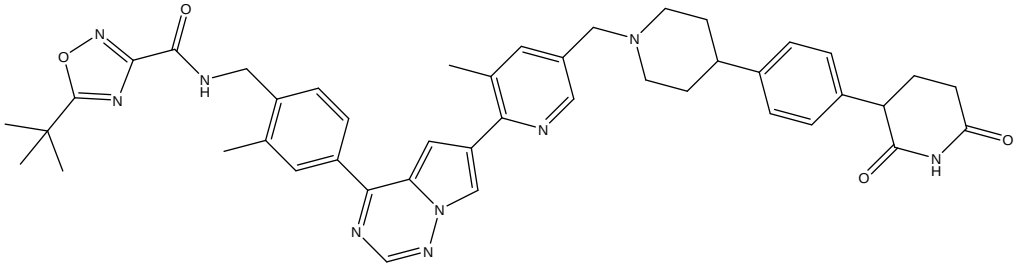
Tabla 4

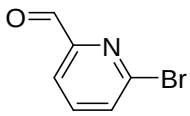
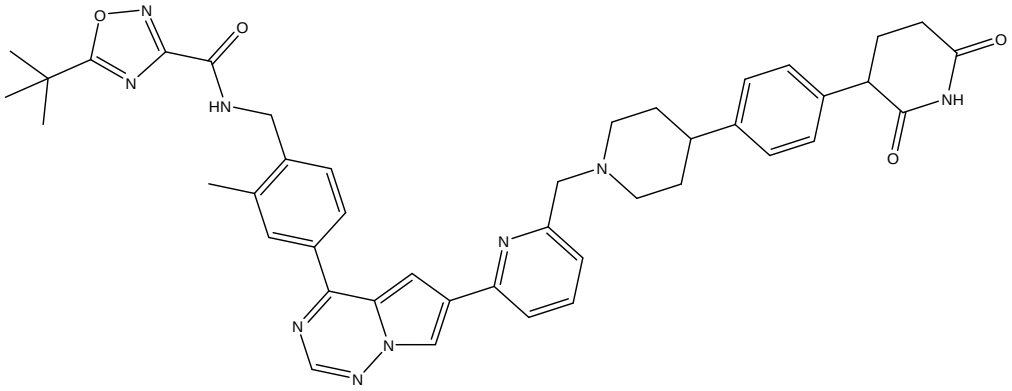
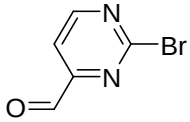
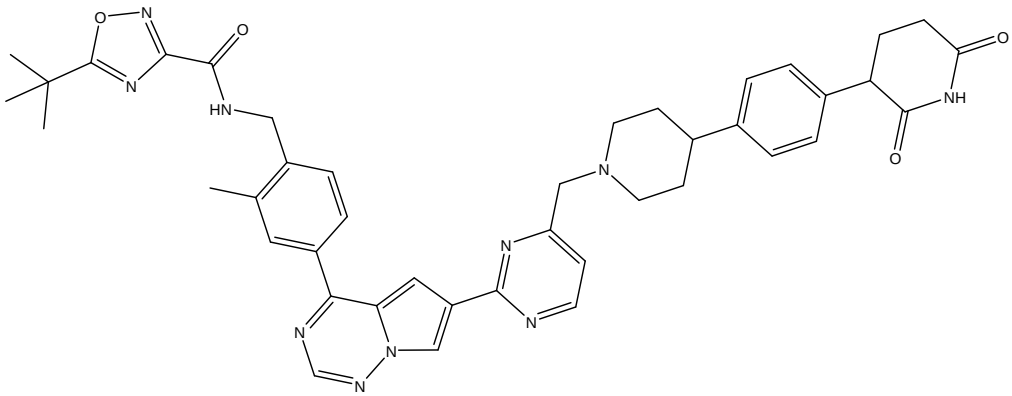
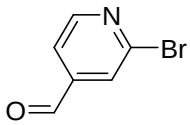
Ejemplo	Nombre de la IUPAC		
204	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-(2-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-2-metoxifenoxi)etoxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=918, 4 $[M+H]^+$	
			

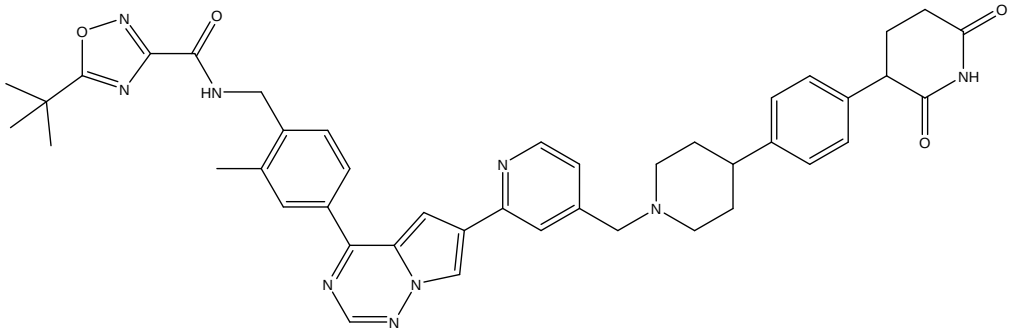
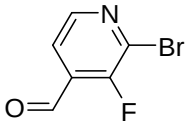
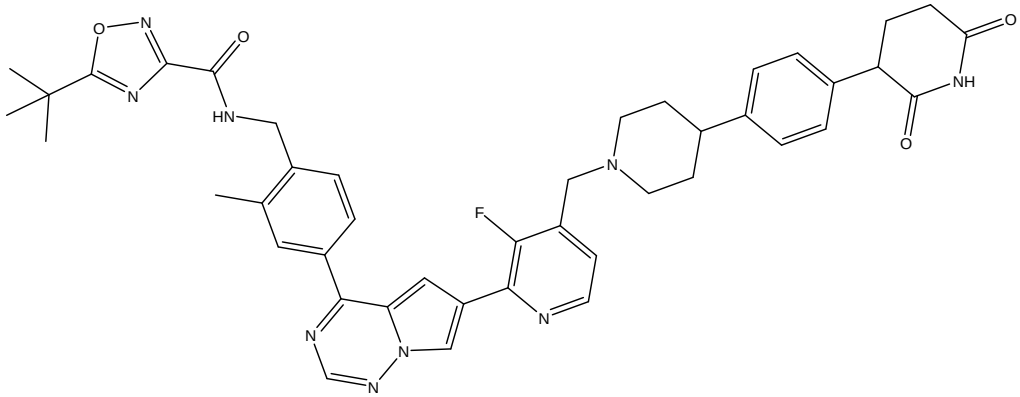
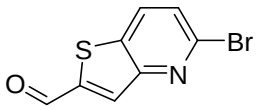
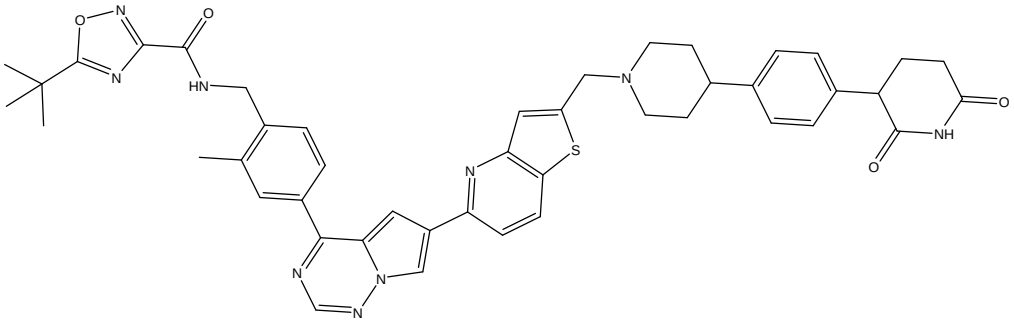
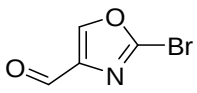
205	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=831, 2 $[M+H]^+$	
			
206	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-il)metil)fenoxi)pirimidin-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=845, 6 $[M+H]^+$	
			
207	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-(1-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)propan-2-il)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=779, 4 $[M+H]^+$	

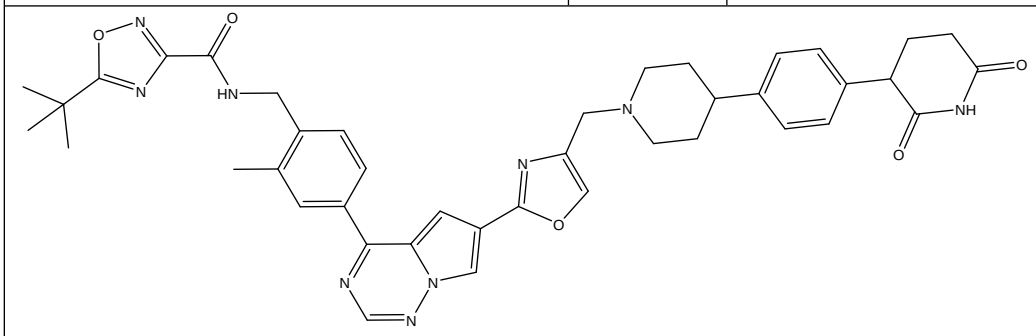
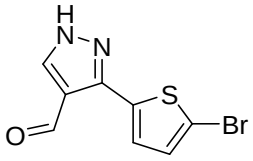
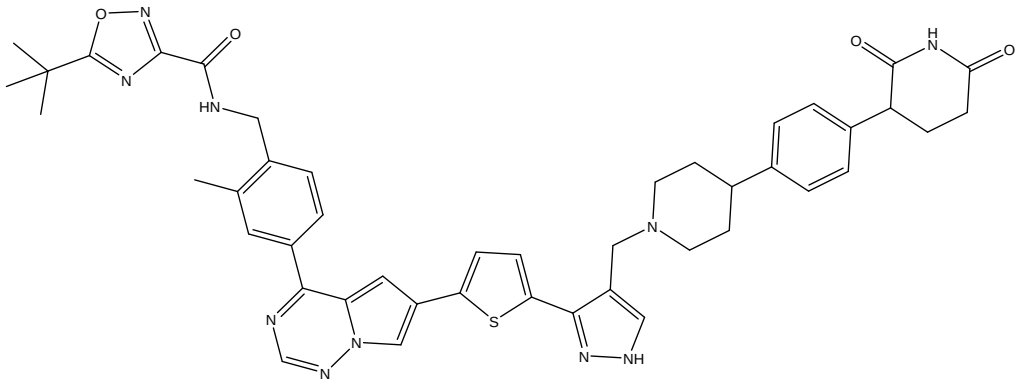
			
208	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)tiazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=758,2 $[M+H]^+$	
			
209	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=755,2 $[M+H]^+$	

			
210	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=797, 2 $[M+H]^+$	
			
211	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=791, 4 $[M+H]^+$	

			
212	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-2-metil-2H-indazol-7-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=804, 8 $[M+H]^+$	
			
213	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-metilpiridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=766, 2 $[M+H]^+$	
			

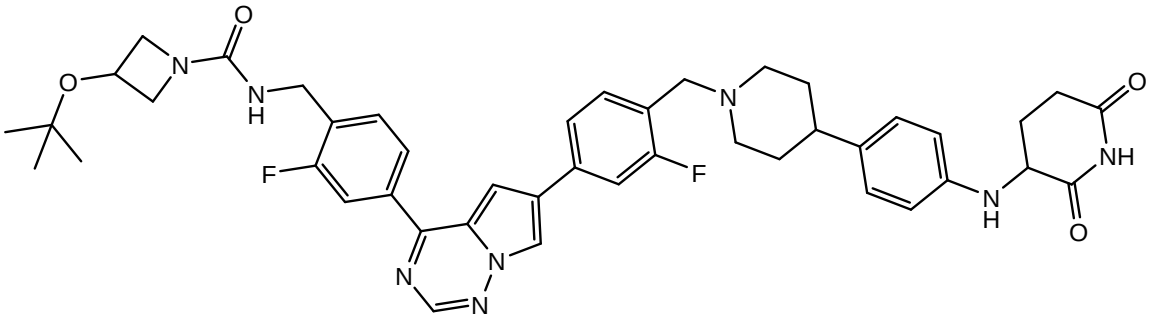
	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(6-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=752, 4 $[M+H]^+$	
214			
	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)pirimidin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=753, 4 $[M+H]^+$	
215			
216	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=753, 4 $[M+H]^+$	

			
217	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-fluoropiridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=770, 2 $[M+H]^+$	
			
218	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-b]piridin-5-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=808, 4 $[M+H]^+$	
			
219	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)oxazol-2-il)pirrolo[2,1-	LCMS: m/z=742, 0 $[M+H]^+$	

	f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		
			
220	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-(4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-il)tiofeno-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	LCMS: m/z=823,4 $[M+H]^+$	
			

Ejemplo 221

El Ejemplo 221 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 97



3-(terc-butoxi)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)azetidin-1-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,49-4,26 (m, 6H), 4,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,16-2,7 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 5H), 1,13 (s, 9H).

LCMS (ES-): m/z 789,28[M-H]-

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

Columna: X Bridge BEH C18 2,5 µm, 2,1X50 mm

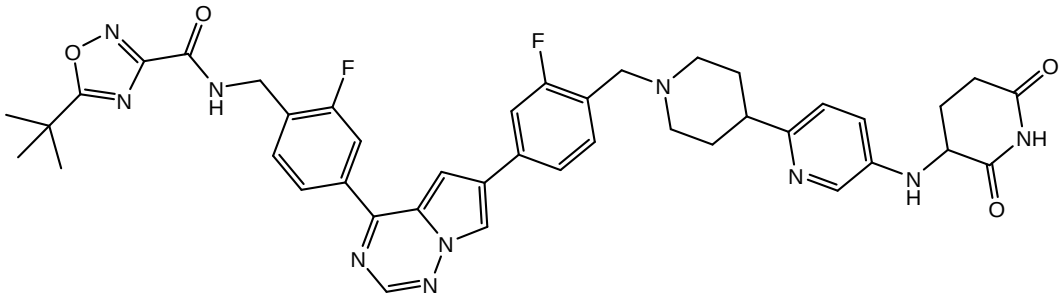
Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Ejemplo 222

El Ejemplo 222 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (bs, 2H), 5,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

LCMS (ES-): m/z 789,20[M-H]-

Fase móvil-A: 0,05 % TFA en agua.

Fase móvil B: ACN

Columna: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,6 ml/min

Temperatura: 40°C

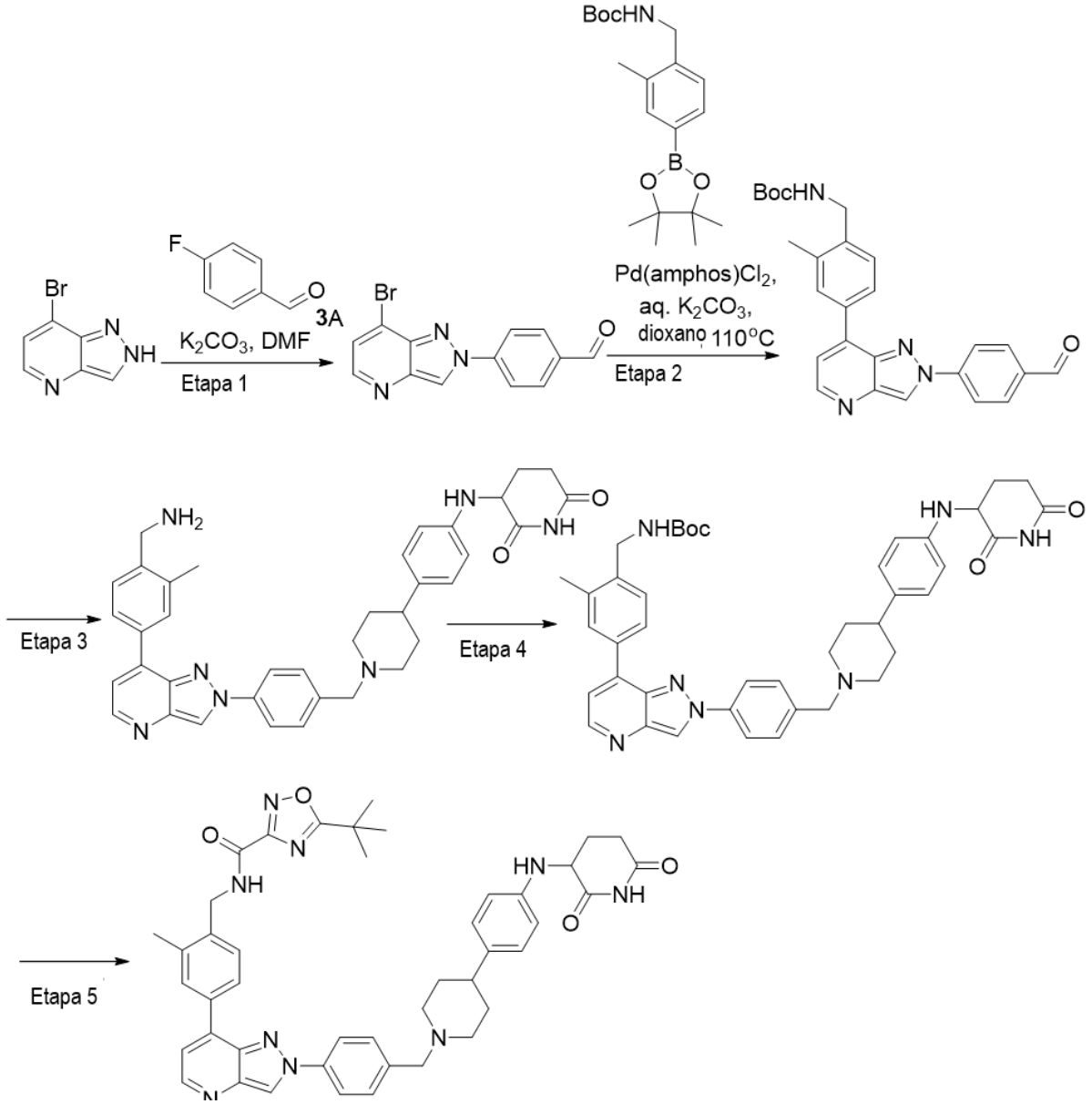
Tiempo (min) y %B: 0-5; 0,3-5:2,5-95; 3,7-95; 4,0-5; 4,6-5.

Flujo de gas 1,6 SLM

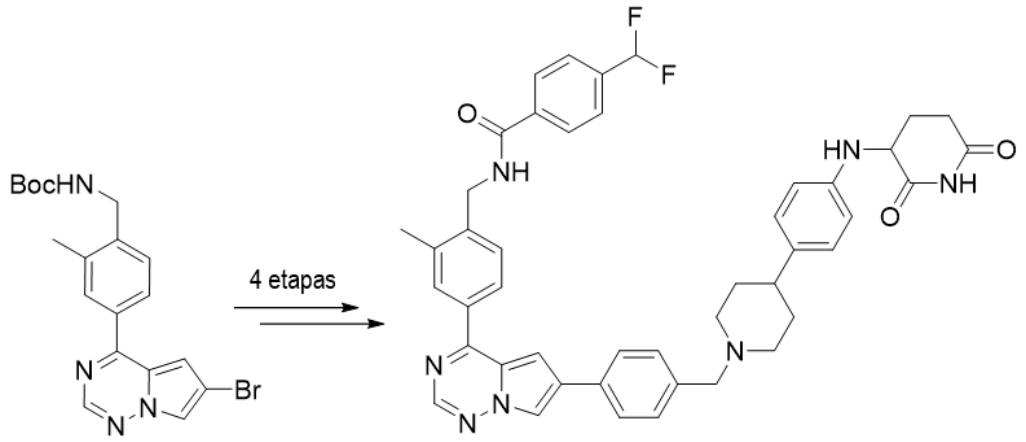
Temperatura de nebulización: 40 °C

Temperatura del evaporador: 40 °C

Ejemplo 223. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y las condiciones de reacción de la etapa 3 a la etapa 5 son idénticas (usando diferentes bloques de construcción) al Ejemplo 61 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

A una solución de7-bromo-2H-pirazol[4,3-b]piridin (2 g, 10,10 mmol) en DMF (30 ml) se añadió4-fluorobenzaldehído (1,50 g, 12,12 mmol, 1,30 ml) seguido de la adición de carbonato de potasio, granulado (2,79 g, 20,20 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 120°C durante un máximo de 16 h. Una vez completada la reacción, el bruto resultante se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró y trituró con ACN (20 ml) para producir 4-(7-bromopirazol[4,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,4 g, 3,66 mmol, 36,24 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ES $^{+}$): *m/z* 302,3 [M+H] $^{+}$.

Etapa 2:

A una solución agitada mezcla de4-(7-bromopirazol[4,3-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,4 g, 4,63 mmol) y N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (1,61 g, 4,63 mmol) endioxano (64 ml) yagua (16 ml) se añadió carbonato de potasio - granulado (1,92 g, 13,90 mmol)y la mezcla resultante se purgó con gas nitrógeno durante 20 minutos. Luego, se añadióbis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfano)dicloropaladio(II) (328,11 mg, 463,38 µmol)y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 110°C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (100 ml × 3) combinado orgánico se secó a alto vacío para obtener bruto que se purificó por fase inversa (DP eluido al 65% ACN en agua con ácido fórmico) para producir N-[[4-[2-(4-formilfenil)pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,590 g, 1,12 mmol, 24,28 % de rendimiento)como un sólido blanco. LC-MS (ES^{+}): *m/z* 443,5 [M+H]$^{+}$.

Etapa 3:

N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[4,3-b]pirimidin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,220 g, 231,57 µmol, 34,16 % de rendimiento). LC-MS (ES $^{+}$): *m/z* 714,4 [M+H] $^{+}$.

Etapa 4:

Sal de HCl de 3-[4-[1-[[4-[7-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazol[4,3-b]piridin-2-il]fenil]metil]-4-

piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,220 g, 259,31 µmol, 92,56% de rendimiento) LC-MS (ES^+): *m/z* 614,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]fenil]pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (57 mg, 63,49 µmol, 20,64 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,57 (t, J = 5,8 Hz,1H), 9,47 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 764,3 $[M+H]^+$.

Fase móvil A: 0,1% FA en H2O

Fase móvil B: ACN

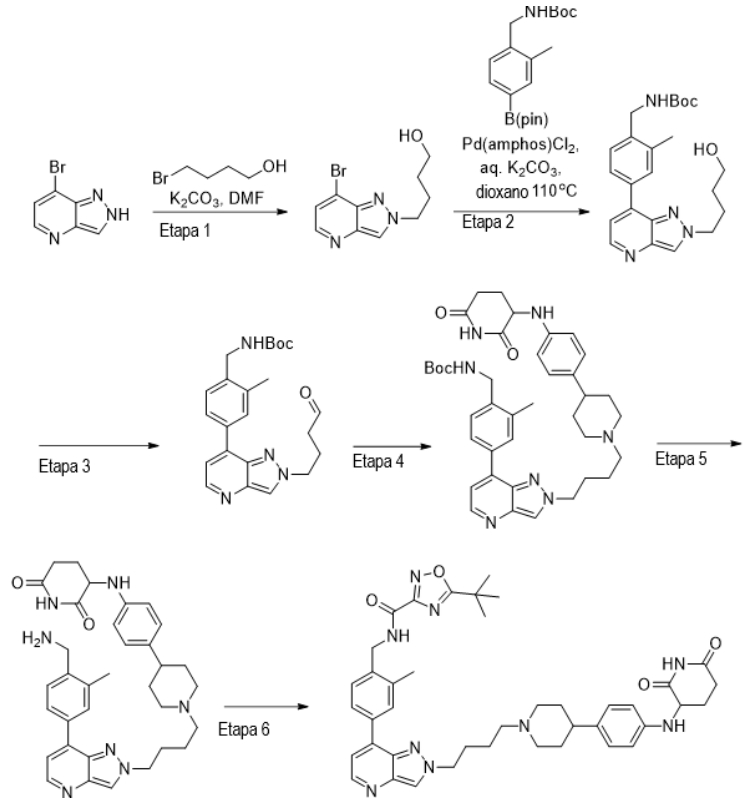
Columna: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,6 ml/min

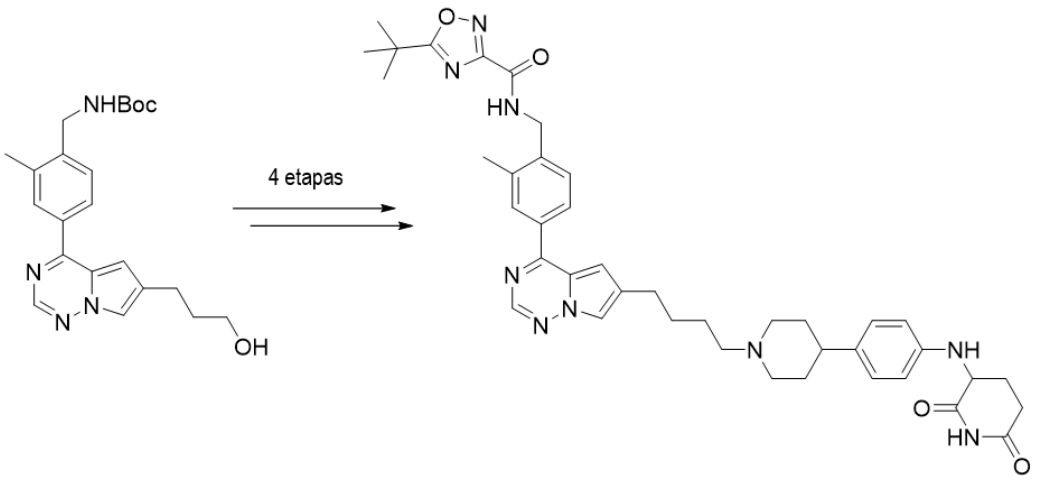
Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B:0-5;0,3-5;2,5-95;3,7-95;4-5;4,8-5

Ejemplo 224. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y las condiciones de reacción de la etapa 3 a la etapa 6 son idénticas al Ejemplo 127 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

A una solución agitada de 7-bromo-2H-pirazol[4,3-b]piridin (1,5 g, 7,57 mmol) y 4-bromobutan-1-ol (1,16 g, 7,57 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (3,14 g, 22,72 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LC-MS y TLC. Una vez completada, se concentró directamente a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante purificación en fase inversa utilizando ácido fórmico al 0,1 % en

H_2O/ACNparaproporcionar 4-(7-bromopirazol[4,3-b]piridin-2-il)butan-1-ol (0,5 g, 1,39 mmol, 18,34% de rendimiento) como líquido. LC-MS (ES^+): *m/z* 270,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(7-bromopirazol[4,3-b]piridin-2-il)butan-1-ol de bencilo (0,5 g, 1,85 mmol) y N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo (771,32 mg, 2,22 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml) se añadió carbonato de potasio (767,48 mg, 5,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió $PdCl_2$ $(Amphos)_{2(}$185,10 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Devisil, 2% metanol en DCM) para producir N-[[4-[2-(4-hidroxibutil)pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 455,63 µmol, 24,62 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 411,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

N-[[2-metil-4-[2-(4-oxobutil)pirazol[4,3-b]piridin-7-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,22 g, 234,55 µmol, 41,86 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 409,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]butil]pirazol[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,2 g, 102,82 µmol, 19,09 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 680,5 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

Sal de HCl de 3-[4-[1-[4-[7-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirazol[4,3-b]piridin-2-il]butil]-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,18 g, 90,03 µmol, 34,00 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 580,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

Sal de TFA de 5-terc-butil-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1 piperidil]buil]pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3 carboxamida (19 mg, 21,87 µmol, 6,74 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,93 (bs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 732,2 $[M+H]^+$.

Fase móvil-A: 10mM de acetato de amonio en agua

Fase móvil B: ACN

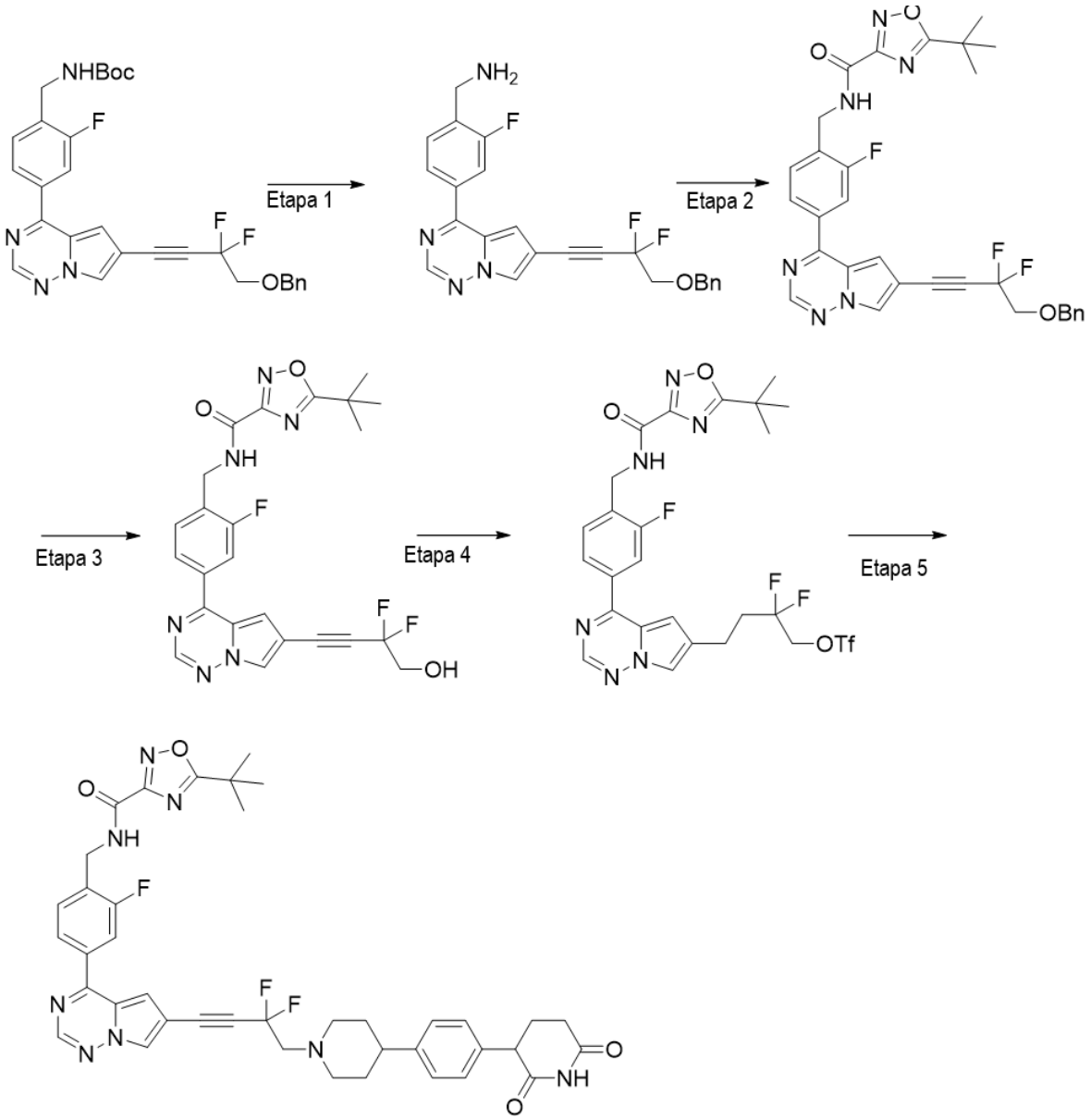
Columna: X Bridge BEH C18 2,5 µm, 2,1X50 mm

Flujo: 0,5 ml/min

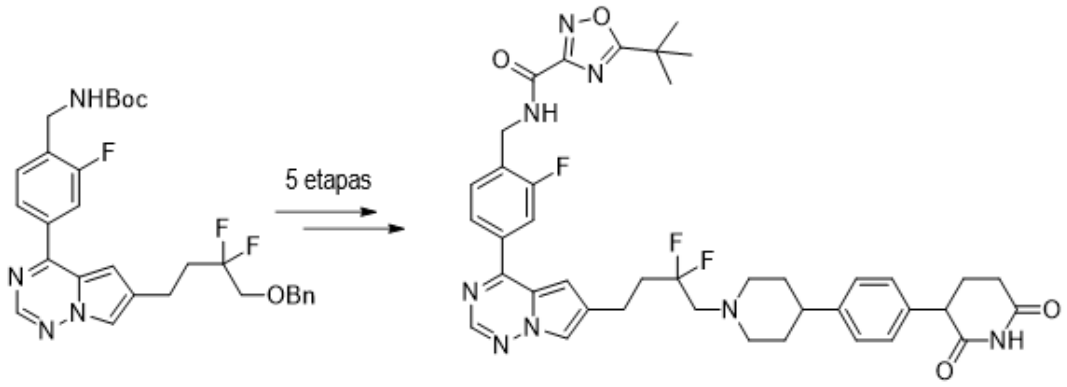
Temperatura: 40°C

Tiempo (min) y %B: 0-5; 0,5-5; 2,5-95; 3,7-95; 4,0-5; 5-5

Ejemplo 225. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-but-1-inil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Las etapas y las condiciones de reacción son idénticas al Ejemplo 169 que se muestra a continuación.



Etapa 1:

Sal de HCl de [4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metanamina (0,4 g, 814,23 µmol, 91,01 % de rendimiento).LC-MS (ES $^+$): *m/z* 437,4 [M+H] $^+$.

Etapa 2:

N-[[4-[6-(4-benciloxi-3,3-difluoro-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,45 g, 731,53 µmol, 79,81% de rendimiento) . LC-MS (ES $^+$): *m/z* 589,9 [M+H] $^+$.

Etapa 3:

5-terc-butil-N-[[4-[6-(3,3-difluoro-4-hidroxi-but-1-inil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,02 g, 28,93 µmol, 68,10 % de rendimiento).LC-MS (ES $^+$): *m/z* 499,5 [M+H] $^+$.

Etapa 4:

trifluorometanosulfonato de [4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-fluoro-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2,2-difluoro-butil] (0,1 g, 104,20 µmol, 51,94 % de rendimiento) .LC-MS (ES $^+$): *m/z* 631,3 [M+H] $^+$.

Etapa 5:

Sal de TFA de terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3,3-difluoro-but-1-inil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-fluoro-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,105 g, 120,53 µmol, 63,33 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,04 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 753,4 $[M+H]^+$.

Fase móvil-A: 10mM de acetato de amonio en agua

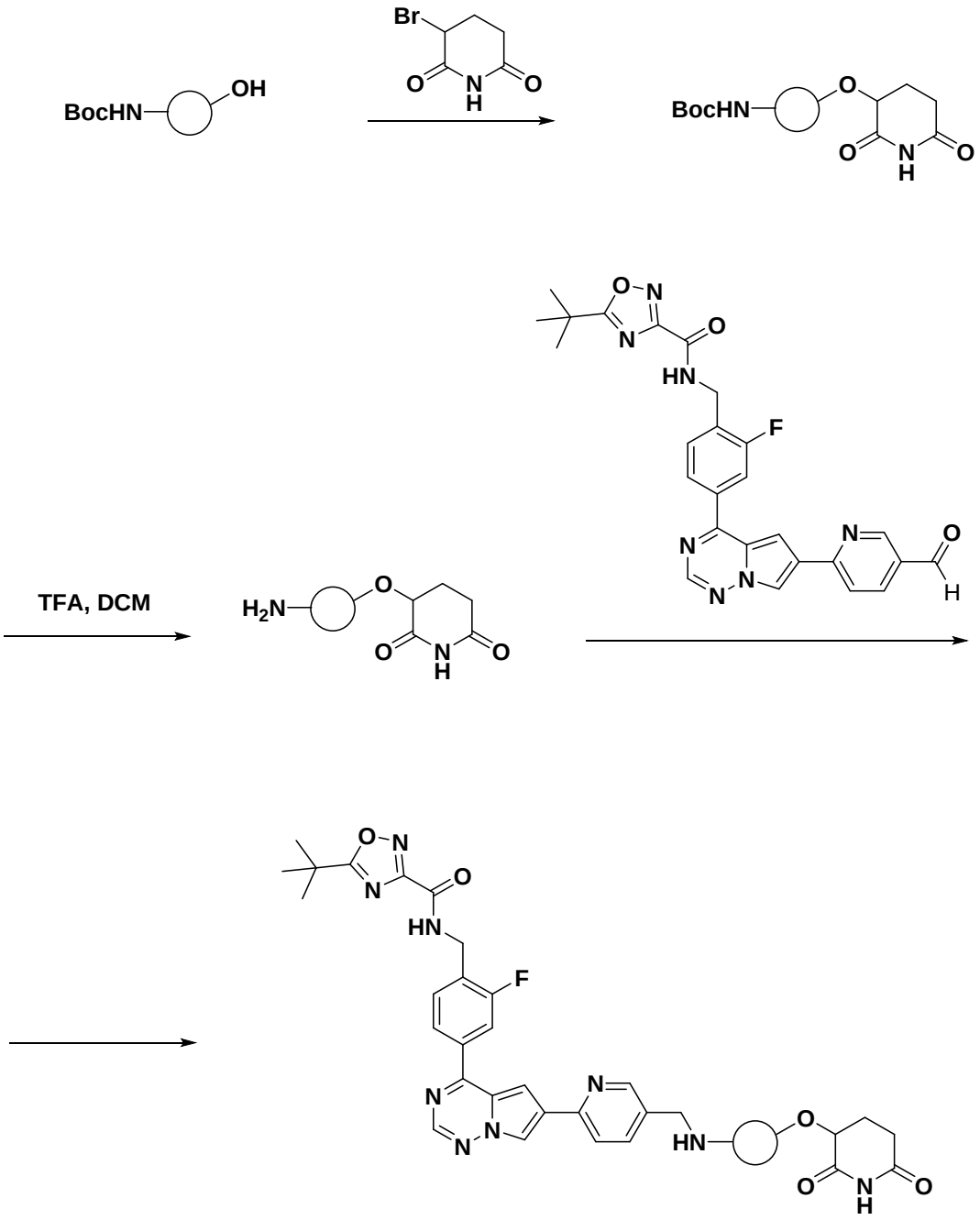
Fase móvil B: ACN

Gradiente % de B: 0/5, 0,3/5, 7/95, 8,2/95, 9,2/5, 12/5

Flujo: 0,5 ml/min

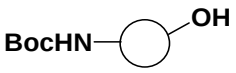
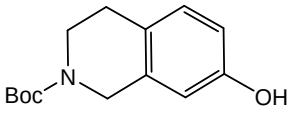
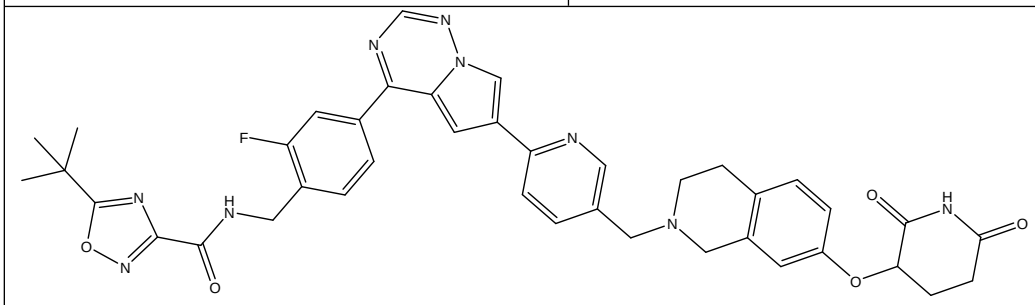
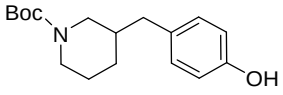
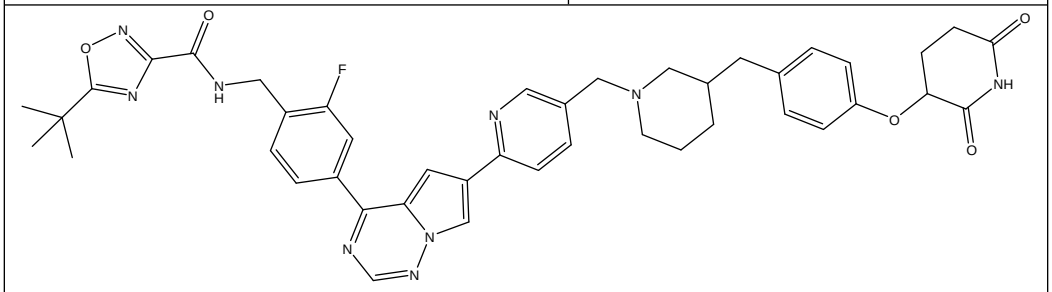
Columna : XBRIDGE C18 2,5 µm, 3,0X50 mm

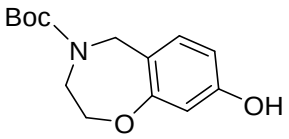
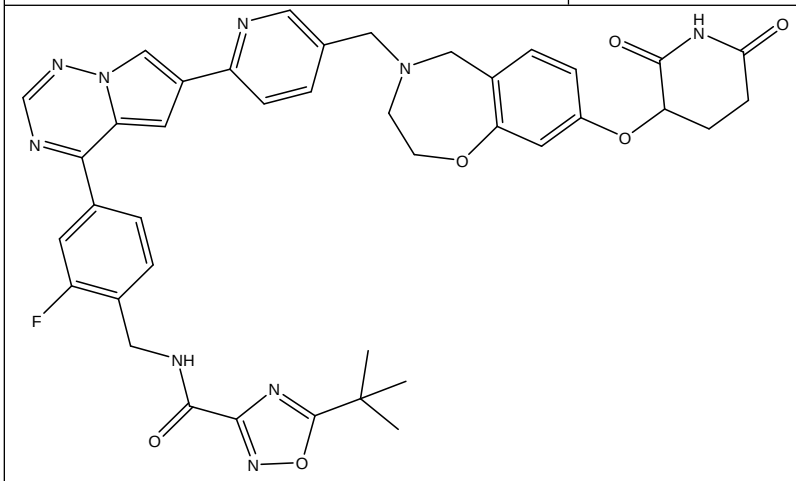
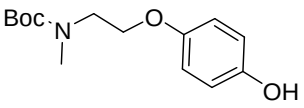
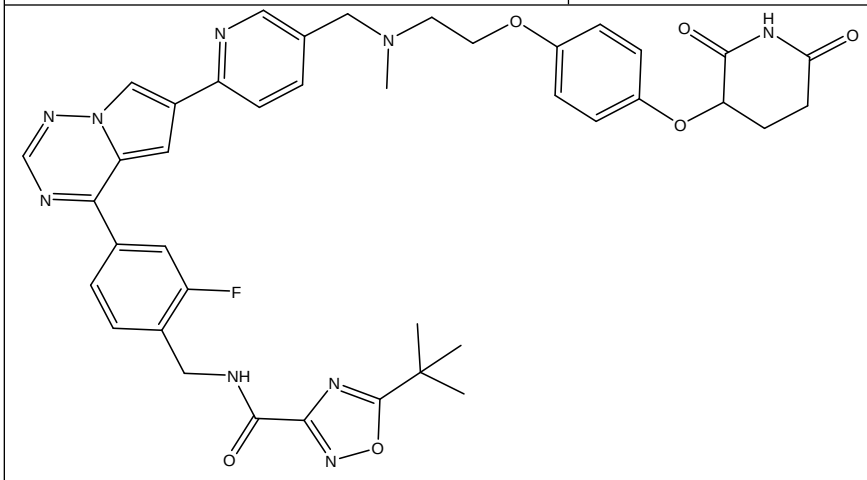
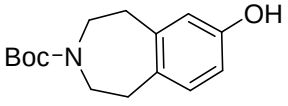
Procedimientos generales (compuestos ligados a piridina)

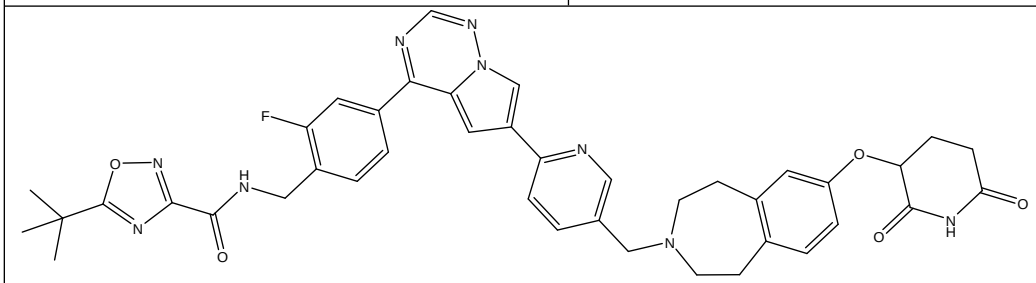
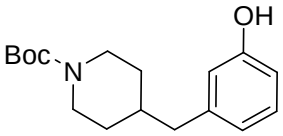
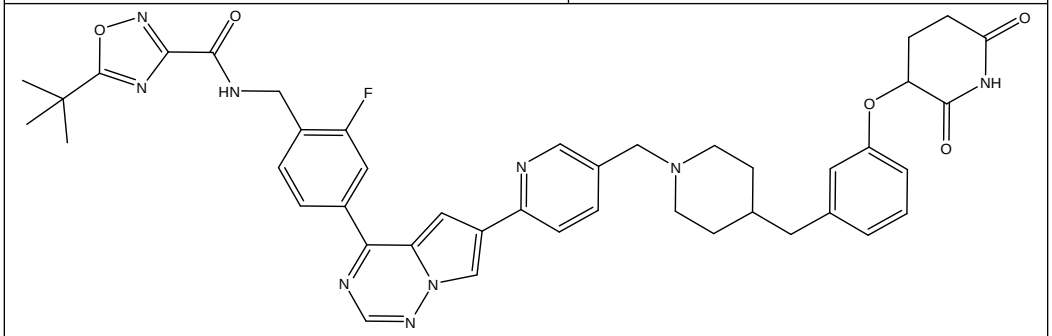
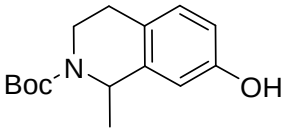


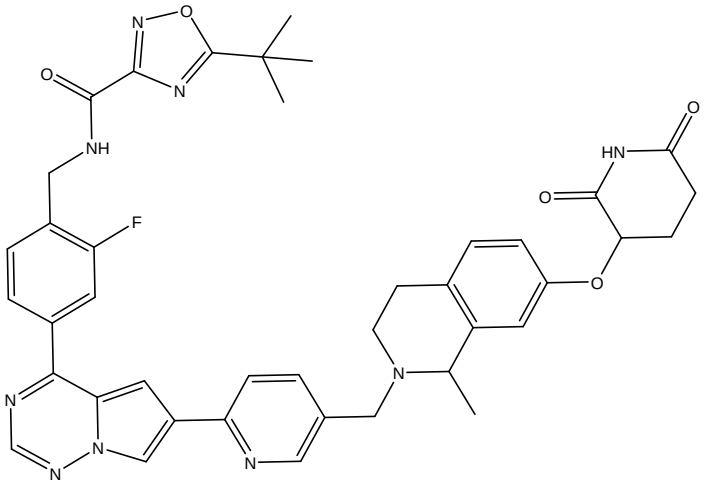
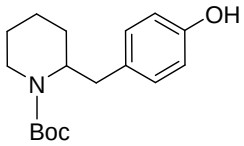
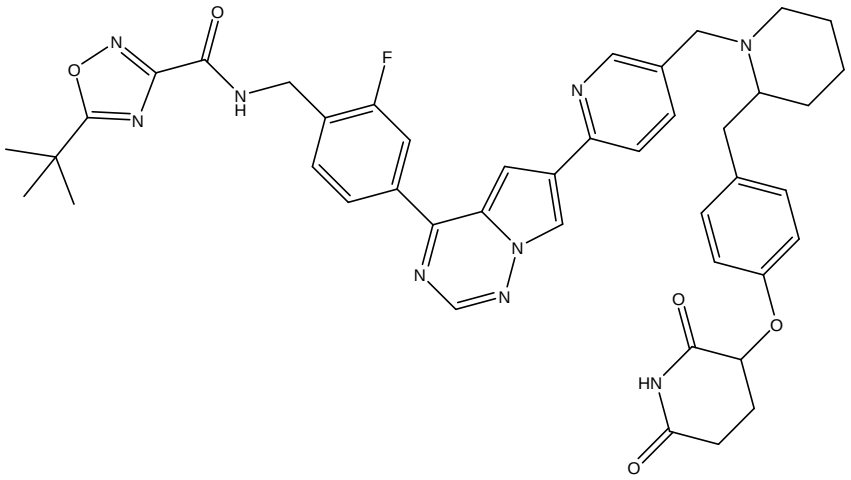
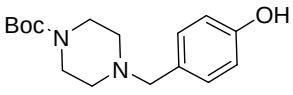
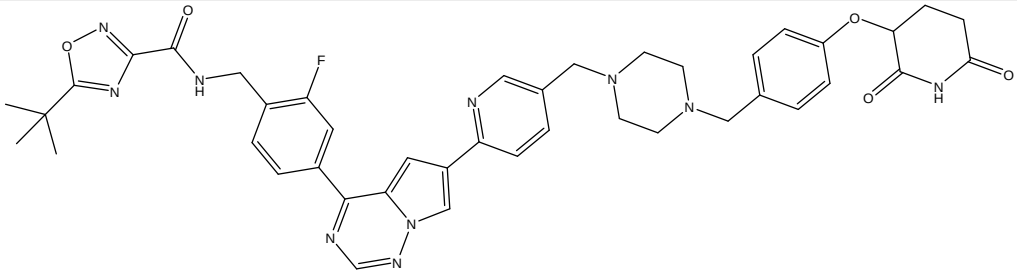
Como se ilustra en el esquema sintético que se muestra anteriormente, los Ejemplos 226-237 se prepararon sustancialmente de la misma manera que el Ejemplo 200 descrito anteriormente, excepto que un aminofenol protegido con Boc/alcohol se hizo reaccionar con la 3-bromopiperidin-2,6-diona en lugar de una diamina protegida con Boc.

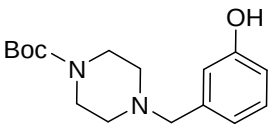
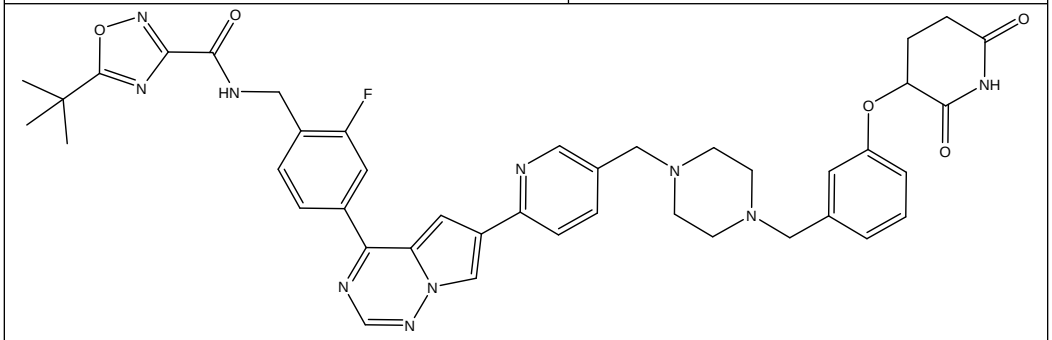
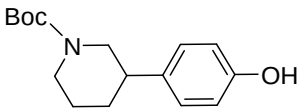
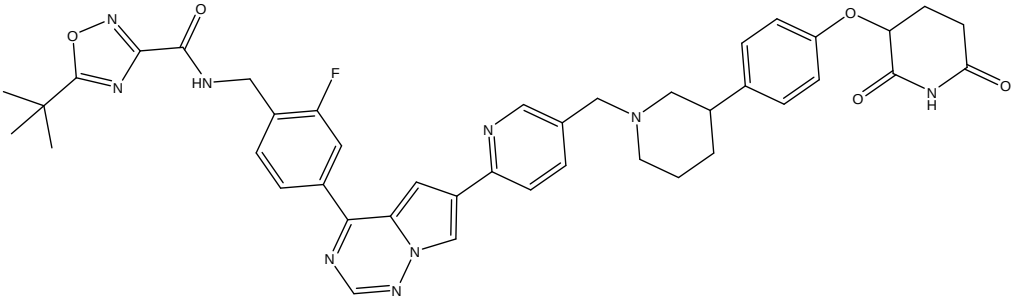
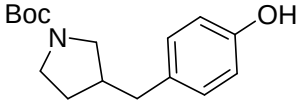
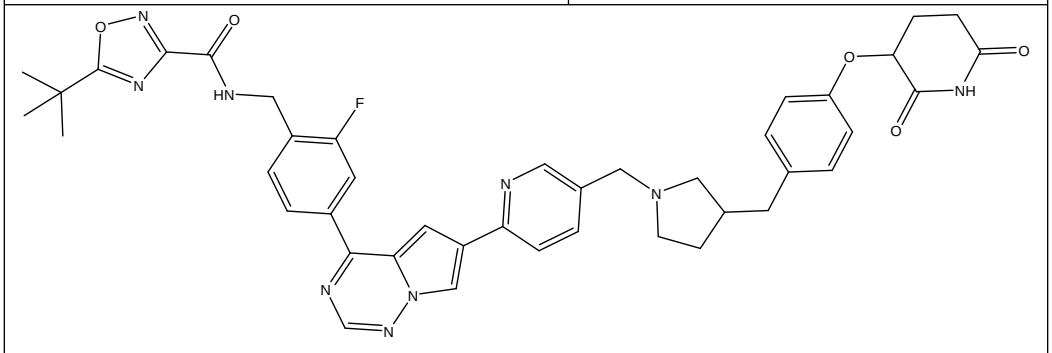
Tabla 5

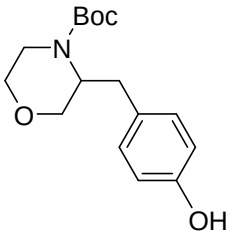
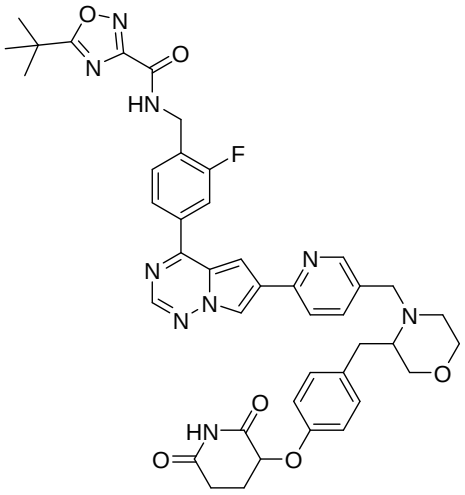
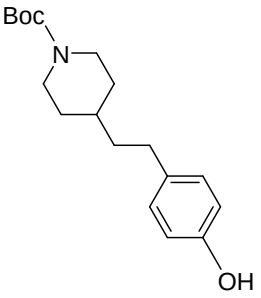
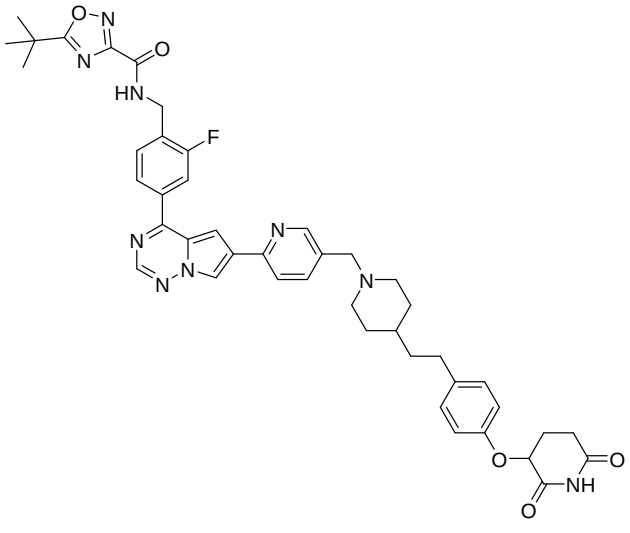
Ejemplo	Nombre de la IUPAC	 Precursor del "bloque de construcción intermedio respectivo"
226	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobenzil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
227	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		

228	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((8-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
229	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-(((2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenoxi)etil)(metil)amino)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
230	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-	

	3H-benzo[d]azepin-3-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
231	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
232	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	

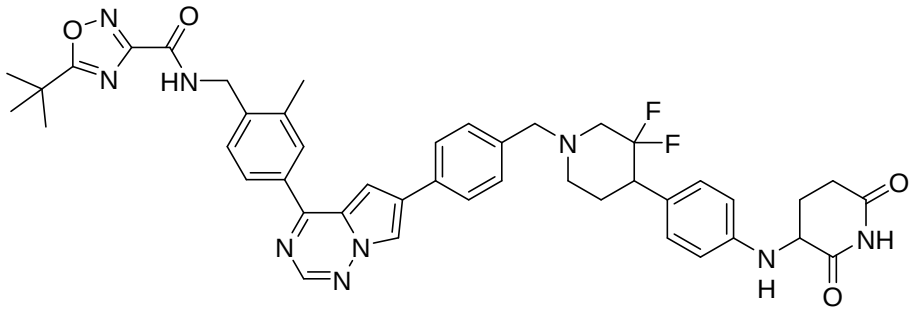
		
233	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
234	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		

235	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperazin-1-il)metill)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
236	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
237	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)pirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		

238	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolino)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		
239	5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenetil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	
		

Ejemplo 240

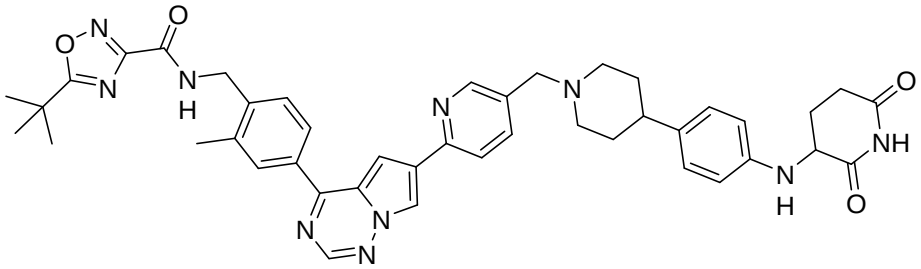
El Ejemplo 240 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,66 (q, J = 12,5 Hz, 2H), 3,10 (br s, 1H), 2,97-2,59 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,18 (m, 2H), 2,12-1,71 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 802,48 [M+H]$^+$.

Ejemplo 241

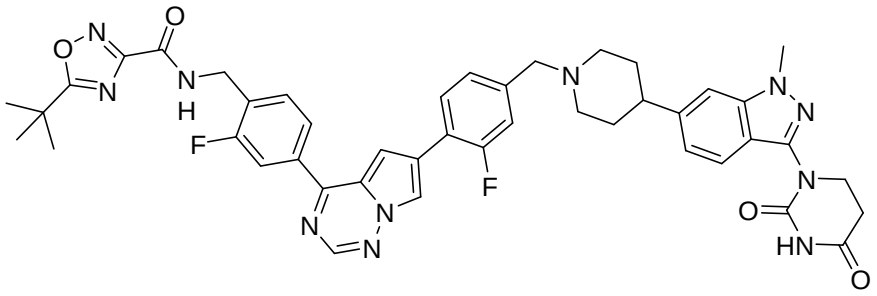
El Ejemplo 241 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 9,56 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 3H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,26 (ddd, J = 4,6, 6,7. 11,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,92 (br d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,85 (dt, J = 7,3, 12,3 Hz, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 767,4 [M+H]$^+$.

Ejemplo 242

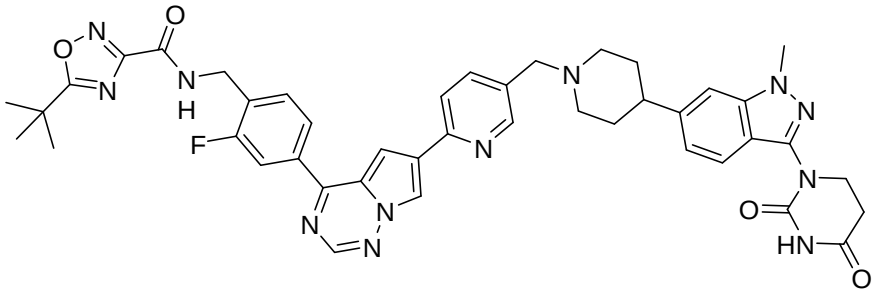
El Ejemplo 242 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-6,95 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,95-3,89 (m, 5H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES $^-$): *m/z* 826,26 [M-H] $^-$.

Ejemplo 243

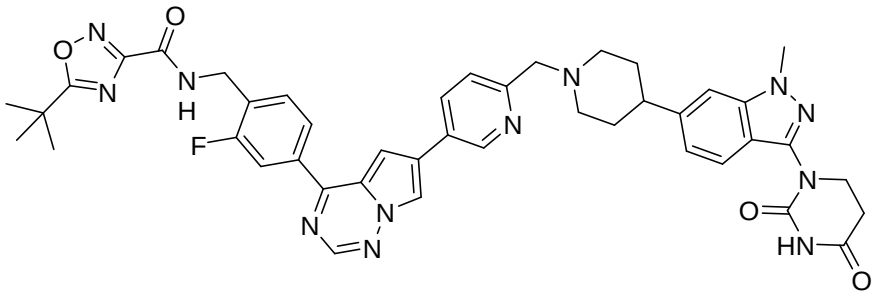
El Ejemplo 243 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(5-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,55 (s, 1H), 9,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 -7,60 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 809,35 [M-H]$^-$.

Ejemplo 244

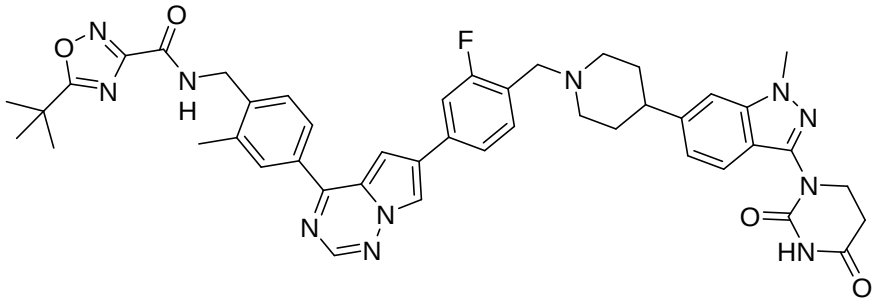
El Ejemplo 244 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 2,0 & 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H) , 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,21 (br s, 2H), 1,82 (br s, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES $^-$): *m/z* 809,27 [M-H] $^-$.

Ejemplo 245

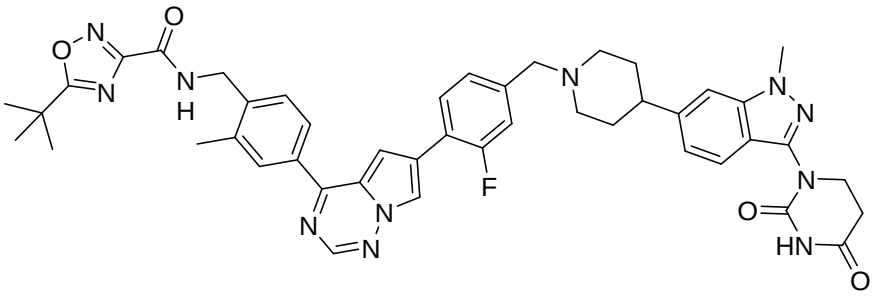
El Ejemplo 245 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,58 (s, 1H), 9,56 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (br s, 3H), 2,11-1,98 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 824,40 [M+H]$^+$.

Ejemplo 246

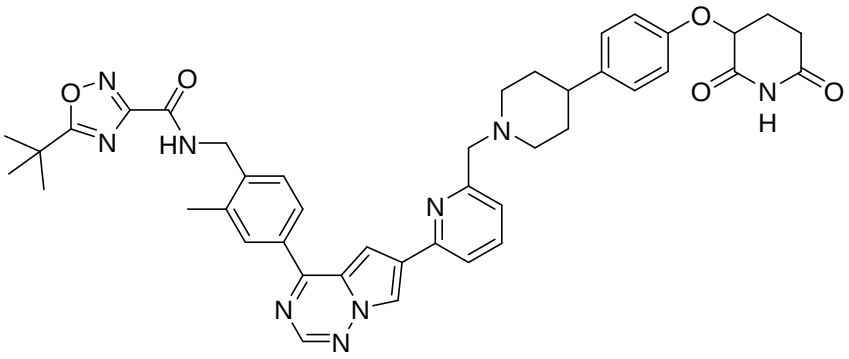
El Ejemplo 246 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60(t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,43 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,4Hz, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,16-2,99 (m, 3H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 824,40 [M+H]$^+$.

Ejemplo 247

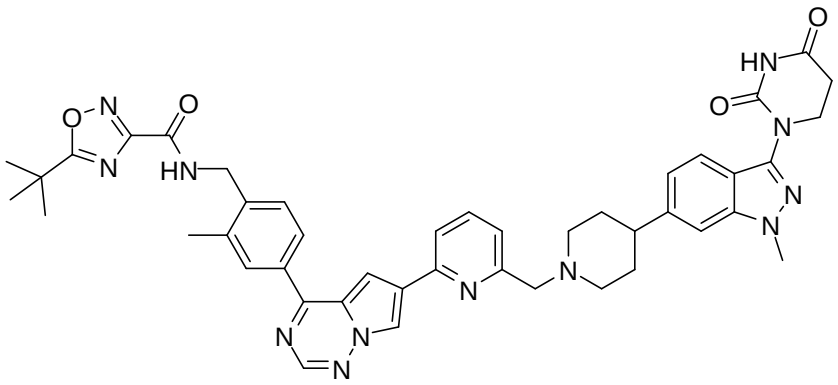
El Ejemplo 247 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(6-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (t, *J* = 13,0 Hz, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,75-2,67 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 766,29 [M-H]$^-$.

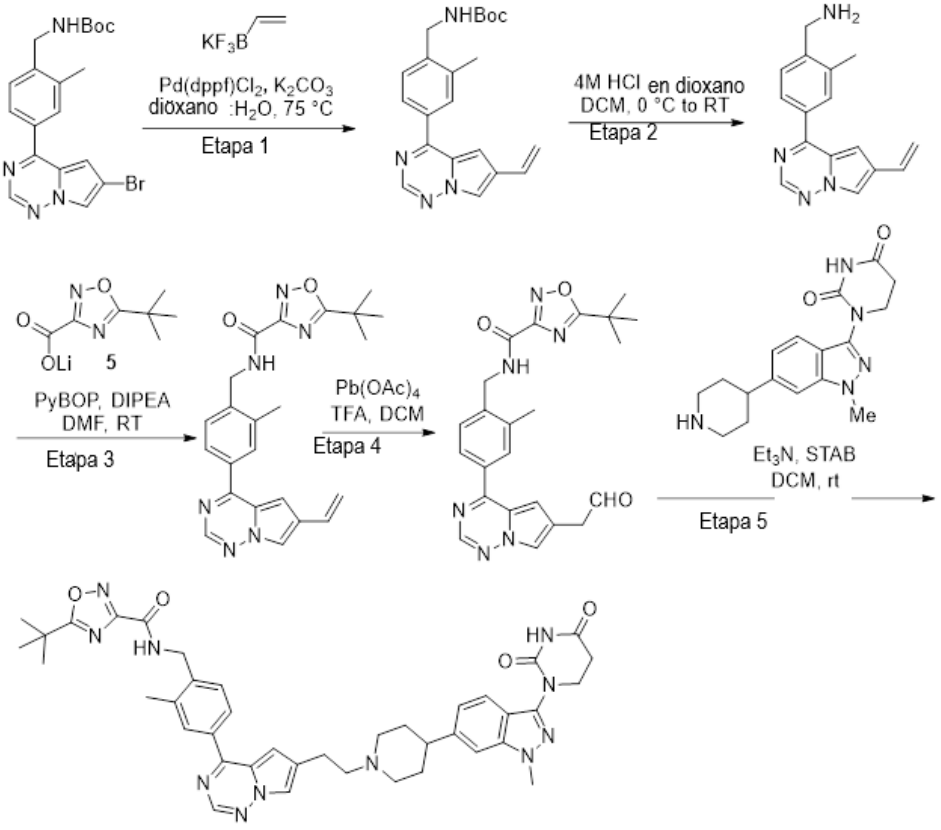
Ejemplo 248

El Ejemplo 248 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 50



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,57-2,50 (m, 5H), 1,88 (s, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 807,68 [M+H]$^+$.

Ejemplo 249. Síntesis de 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de N-[[4-(6-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metil-fenil]metil]carbamato de *terc*-butilo (2 g, 4,79 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (1,41 g, 10,5 mmol) en agua (6 ml) y dioxano (24 ml) se añadió carbonato de potasio (1,99 g, 14,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 20 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (526 mg, 719 µmol). La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 10 minutos adicionales y se agitó a 80 °C durante 12 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego el material se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice (tamaño de malla 100-200) y 0-50% EtOAc/éter de petróleo como eluyente para producir el producto N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,91 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Rf = 0,3 (20%, EtOAc/éter de petróleo). LC-MS (ES^+): *m/z* 365,38 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,12 mmol) en DCM (6 ml) se añadió HCl 4 M, en 1,4-dioxano (20,6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó lentamente hasta RT y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el bruto se trituró con *n*-pentano (2 x 10 ml) para producir el producto deseado [2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metanamina (1,2 g, 3,91 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 265,52 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de [2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metanamina (1,0 g, 3,32 mmol, sal HCl) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (878 mg, 4,99 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (579 µL, 3,32 mmol) seguido de la adición de PyBOP (3,46 g, 6,65 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 ml) y el precipitado obtenido se filtró y se secó al vacío para producir el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice (tamaño de malla 100-200) y 0-100% EtOAc/éter de petróleo como eluyente para producir el producto 5-*terc-butil*-N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (1,00 g, 2,28 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 417,57 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 5-*terc*-butil-N-[[2-metil-4-(6-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,2 g, 480 µmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,96 g, 26,0 mmol, 2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos y luego se le añadió acetato de plomo (IV) (213 mg, 480 µmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se

separó, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y luego se secó con Na_2SO_4. La capa orgánica combinada se concentró para proporcionar el producto deseado 5-*terc-butil*-N-[[2-metil-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,17 g, 279 µmol, 58 % de rendimiento) como un sólido rojo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 433,57 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (173,51 mg, 393,09 µmol, sal de TFA) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (397,76 mg, 3,93 mmol, 547,89 µL) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos antes de añadir 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-(2-oxoetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,17 g, 393,09 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Después de lo cual, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (499,87 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 11 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con solución de MeOH-DCM al 10 % (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa para dar el producto 5-terc-butil-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (95,6 mg, 119,88 µmol, 30,50 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: sunfire c18 (19*250*5µ)

Fase móvil A: 0,1% FA en agua (ac.)

Fase móvil B: acetonitrilo (ORG)

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10, 3/10, 12/38, 13,5/38. 13,51/100, 17/100, 17,1/10, 20/10

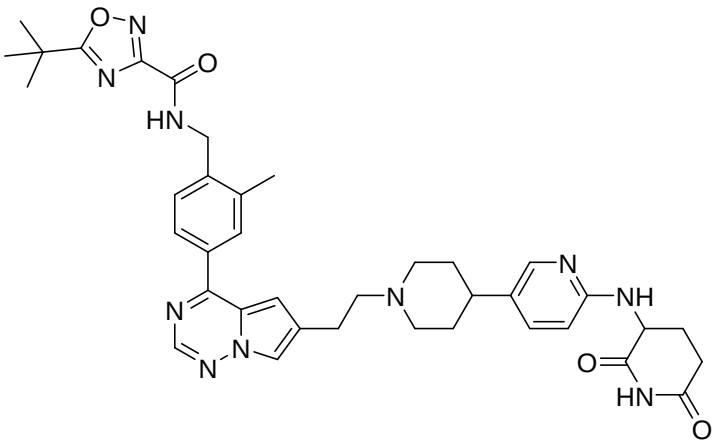
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: Acetonitrilo + THF + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 9,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 744,41 $[M+H]^+$.

Ejemplo 250

El Ejemplo 250 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-3-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Condición HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: 100 % ACN

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,10/40,12/40,12,1/100.

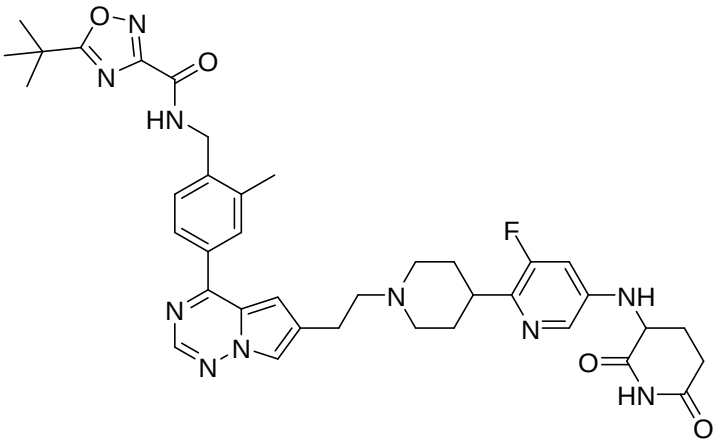
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: agua+THF+CAN

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,07 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,80-2,54 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,82 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705,45 [M+H]$^+$.

Ejemplo 251

El Ejemplo 251 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT 18 C18 (19*150, 5um)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: 100 % ACN

Gradiente (Tiempo/%B): 0/20,2/10,10/40 15/40 16/100 17/100 18/100

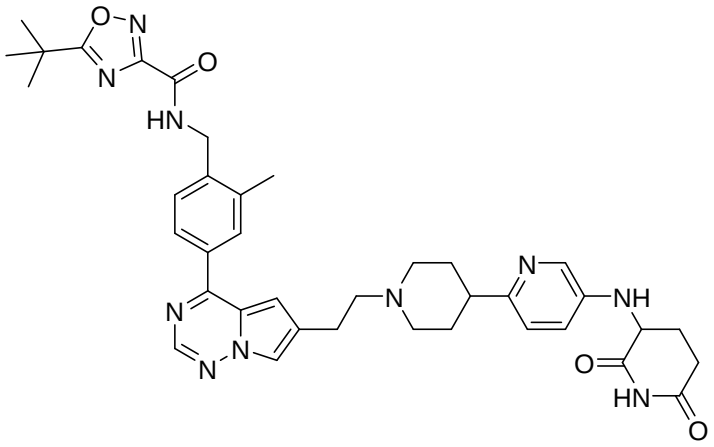
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: ACN+H_2O

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 9,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 6,43 (br s, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 5H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,08-1,90 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 723,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252

El Ejemplo 252 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Fase móvil (A): 0,1% TFA en agua

Fase móvil (B): ACN

Velocidad de flujo: 17 ml/min

Columna: X-SELECT C18 5 µm (19x150 mm)

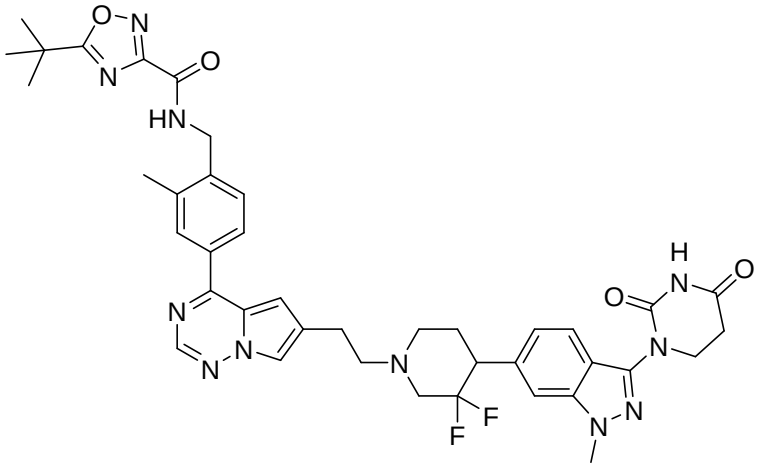
Tiempo de gradiente %B: 0/15,2/15,10/35.,13/35 13,1/98,15/98,15,1/10,17/10

Solubilidad: THF +ACN+ agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4, 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,21-3,06 (m, 5H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 3H), 2,07-1,82 (m, 3H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 705,29 [M+H]$^+$.

Ejemplo 253

El Ejemplo 253 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metillbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: kinetex C18 (19*250, 5um)

Fase móvil-A: 5mM de acetato de amonio en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B) 0/25,2/25,10/60,16/60,16,10/100,19/100,19,10/25,22/25

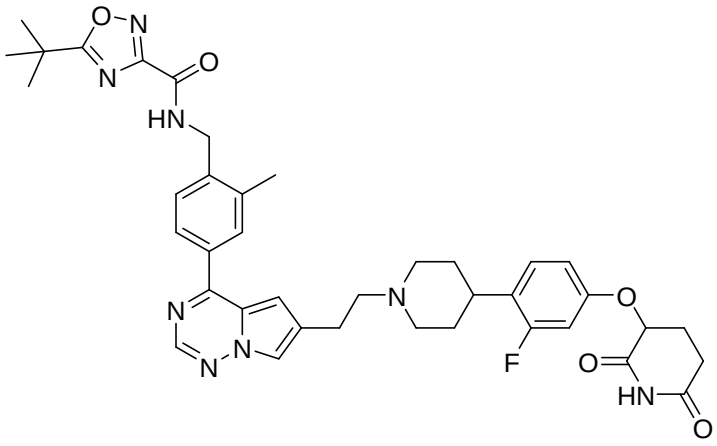
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: THF +ACN+ agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,31-3,12 (m, 3H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 780,35 [M+H]$^+$.

Ejemplo 254

El Ejemplo 254 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250*5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: ACN (org)

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2,50/15,16,10/57,16,20/98,18,50/98,18,60/10,20,50/10

Velocidad de flujo: 17 ml/min

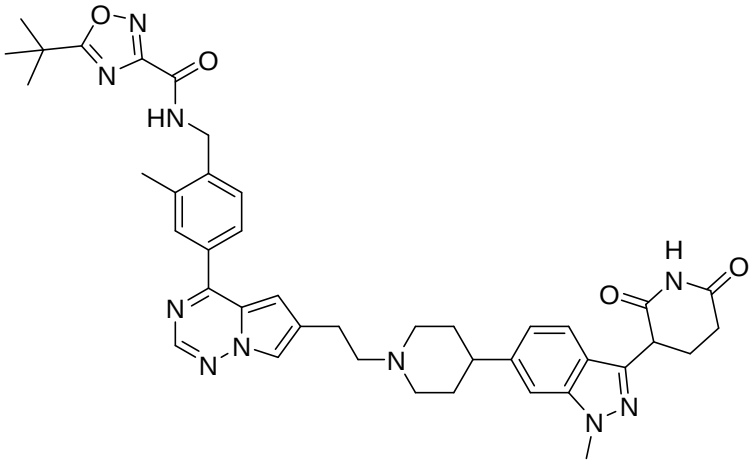
Solubilidad: ACN + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,54 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98- 7,93 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,15 (m, 2H), 6,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,23-5,22 (m, 1H), 4,54 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 5H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

LC-MS (ES$^+$): *m/z* 780,335 [M+H]$^+$.

Ejemplo 255

El Ejemplo 255 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*150, 5um)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,3/10,10/35,18/35,18,10/100,22/100,22,1/10,24/20.

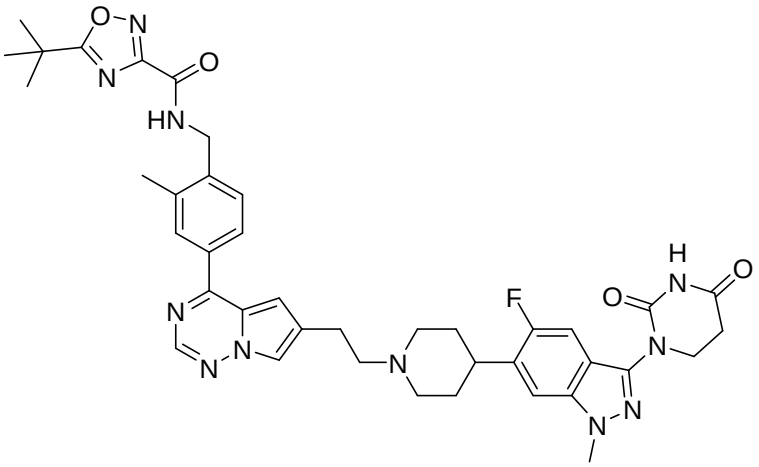
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: THF +ACN+ agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,12-3,32 (m, 2H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,50-2,68 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,32-2,31(m, 1H), 1,75-1,81 (m, 3H), 1,43-1,43 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 743,22 [M+H]$^+$.

Ejemplo 256

El Ejemplo 256 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*250*5µ)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,15/60,16/100,20/100,20,1/10,23/10

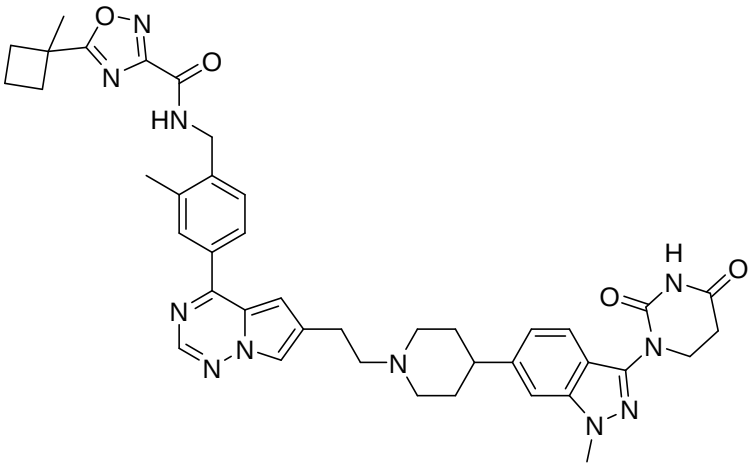
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: acetonitrilo + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 5H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 762,36 [M+H]$^+$.

Ejemplo 257

El Ejemplo 257 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(1-metilciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5µm)

Fase móvil A: AA 5 mM en agua

Fase móvil B: 100% acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/15,2/15,10/55,19/55,19,1/100.

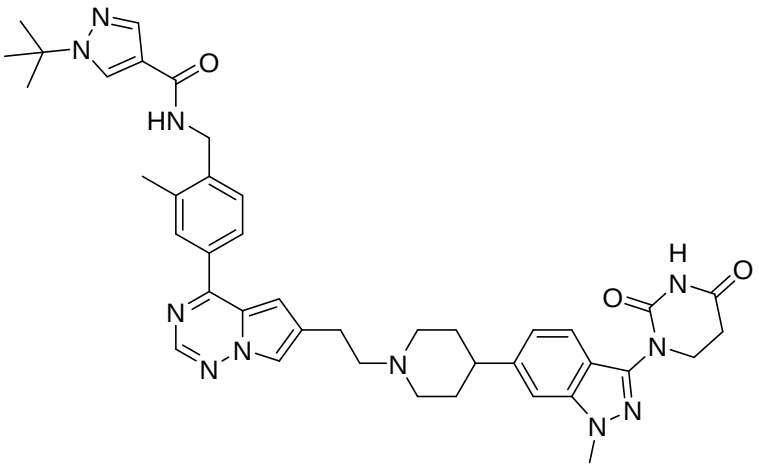
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Diluyente: Acetonitrilo + agua + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,55 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 1,0, 8,6 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,76-2,50 (m, 7H), 2,46 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 4H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,80-1,75 (m, 3H), 1,62 (s, 3H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 754,10 [M+H]$^+$.

Ejemplo 258

El Ejemplo 258 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



1-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: XBridge C18 (19*250*5um)

Fase móvil A: 5 mM ABC en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/15, 2/15, 10/35, 20/40, 22/65, 22,1/100, 24/100, 24,1/15, 26/15

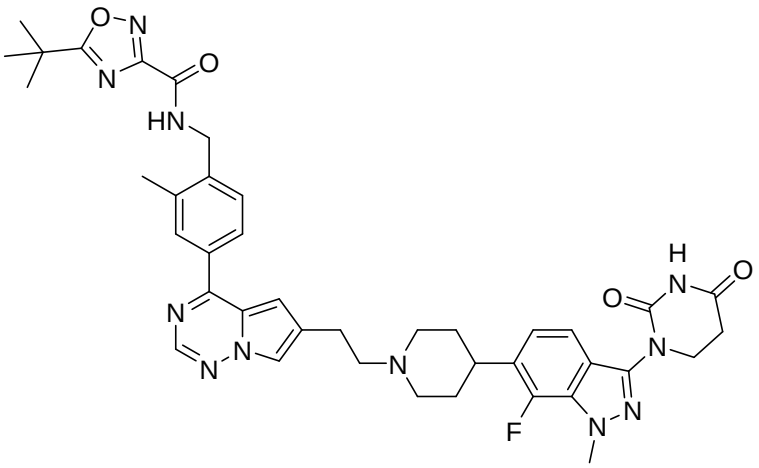
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: Acetonitrilo + agua + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69-2,65 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,53 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 740,12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259

El Ejemplo 259 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: ACN

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,14,90/59,1,15/98,17/98,17,10/10,19/10

Velocidad de flujo: 17 ml/min

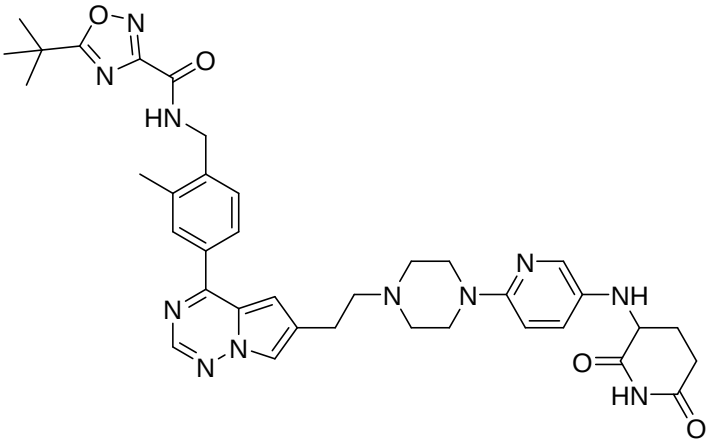
Solubilidad: THF+ACN

LCMS (ES-): m/z 760,05 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,42-3,12 (m, 7H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,43(s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 760,05 $[M+H]^+$.

Ejemplo 260

El Ejemplo 260 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*150*5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: 100% acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,10,4/50,10,5/98,12,5/98,12,6/10,14,6/10

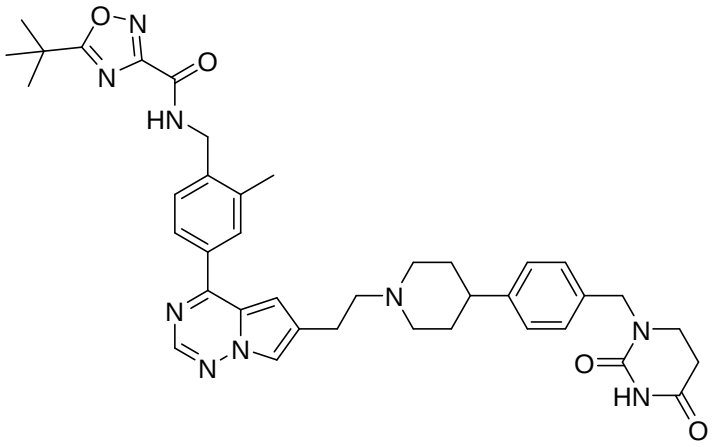
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: ACN + agua + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 6H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,43(s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 704,08 $[M+H]^+$.

Ejemplo 261

El Ejemplo 261 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: LUNA C 18(21*250*5um)

Fase móvil: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: ACN

Gradiente (Tiempo/%B):0/10, 2,5/25,15,25/54,15,35/98,17,35/98,17,45/10,19,45/10

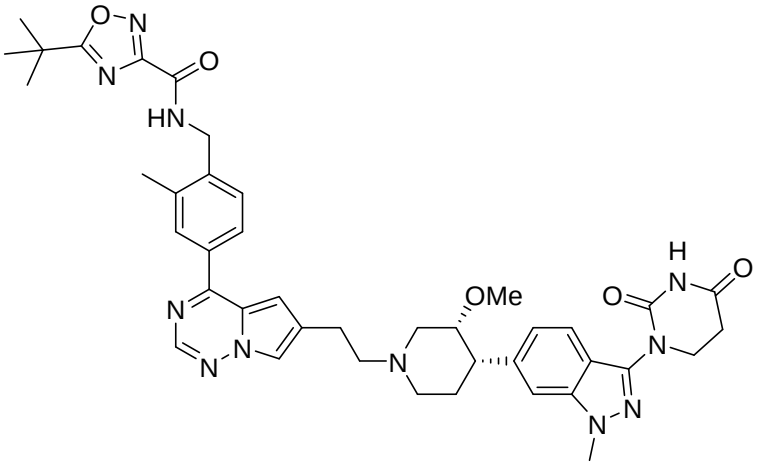
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: ACN + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,20-3,06 (m, 4H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 704,45 [M+H]$^+$.

Ejemplo 262

El Ejemplo 262 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-metoxipiperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: KINETEX C18 (19*250 um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: 100% acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,16/63,10,16,1/98,18,1/98,18,2/10,20,20/10

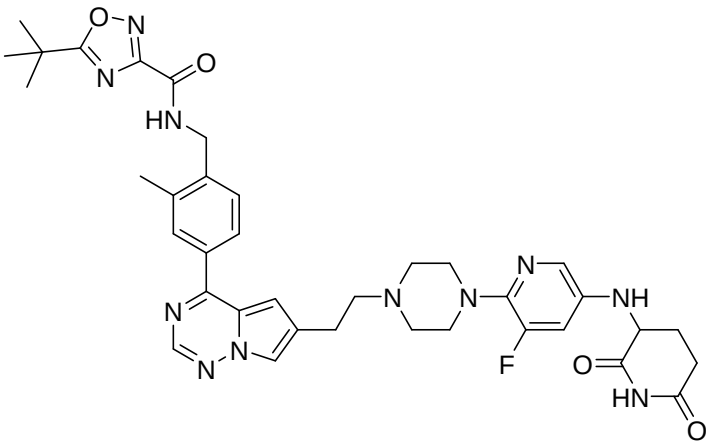
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: acetonitrilo + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,52 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,27-3,18 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 774,70 [M+H]$^+$.

Ejemplo 263

El Ejemplo 263 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Fase móvil (A): 0,1% TFA en H_2O

Fase móvil (B): 100 % ACN

Velocidad de flujo: 16 ml/min

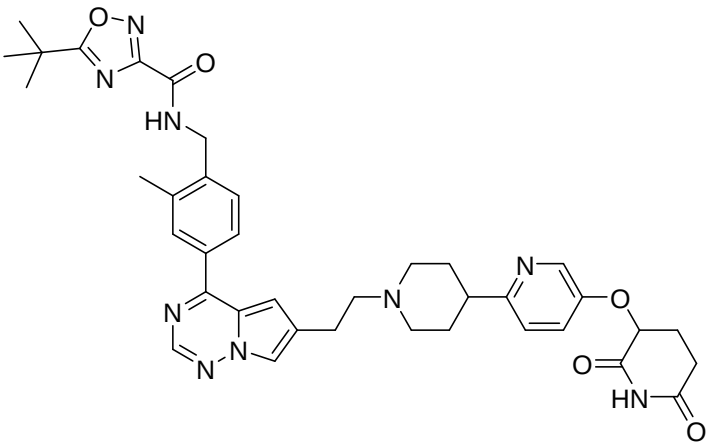
Columna: X-Select CSH C18 5 µm (19x250 mm)

Tiempo de gradiente %B: 0/30,2/30,12/90,13/100.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 10,84 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,52 (brs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 2,2, 14,6 Hz, 1H), 6,10 (brs, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,55 (brs, 2H), 3,19-3,15 (m, 4H), 3,08 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 722,03 $[M-H]^-$.

Ejemplo 264

El Ejemplo 264 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-

f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5µm)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: 100% acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,3/10,10/35,16/35,16,1/100,19/100,19,1/10,21/10,

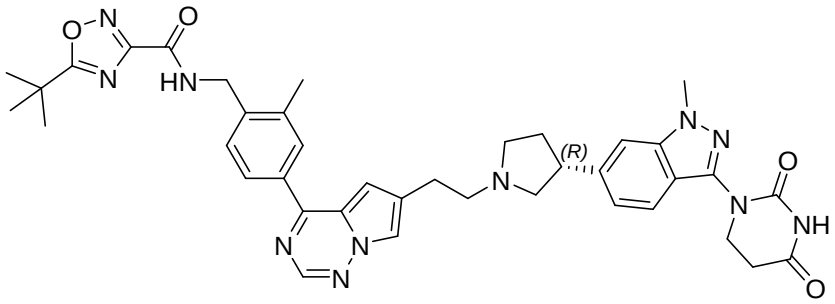
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: ACN + agua + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H, semicubierto), 7,94 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 4H), 2,96 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,18-1,94 (m, 4H), 1,44 (s, 9H) ppm. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 706,39 $[M+H]^+$.

Ejemplo 265

El Ejemplo 265 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



(*R*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*250*5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,13,20/44,2,13,30/98,16/98,16,10/10,19/10

Velocidad de flujo: 17 ml/min

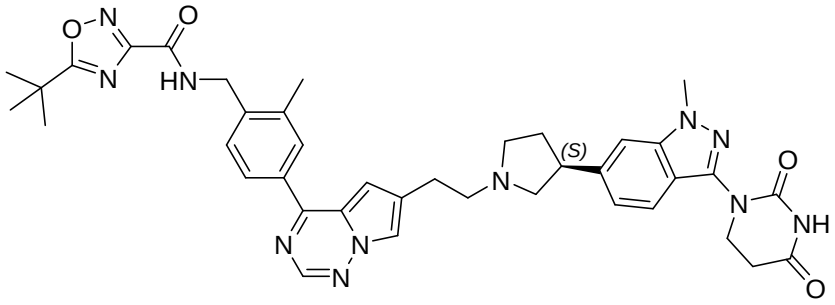
Solubilidad: acetonitrilo + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 9,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz,

2H), 3,69-3,28 (m, 7H), 3,19-3,18 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 728,09 $[M-H]^-$.

Ejemplo 266

El Ejemplo 266 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



(*S*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)pirrolidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)

Condición de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*250*5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,2/10,13,20/44,2,13,30/98,16/98,16,10/10,19/10

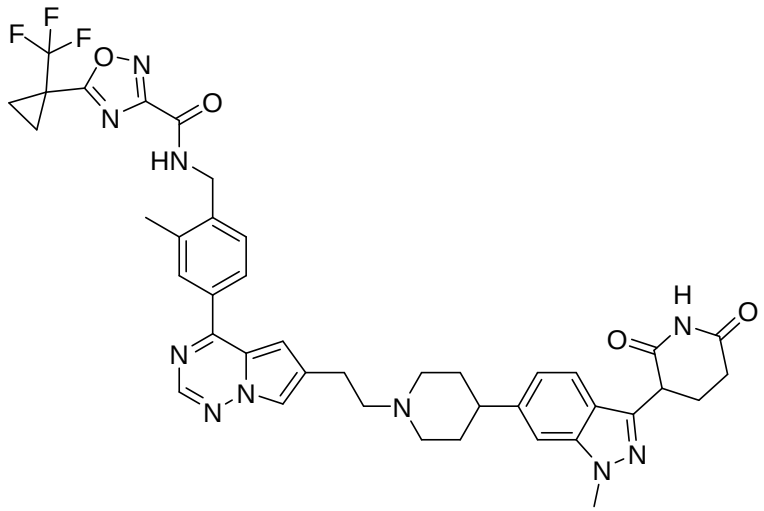
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: acetonitrilo + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 10,0, 2H), 3,66-3,29 (m, 7H), 3,19-3,18 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,08-2,07 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 728,02 $[M-H]^-$.

Ejemplo 267

El Ejemplo 267 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250*5um)

Fase móvil (A): 0,1% FA en H_2O

Fase móvil B: ACN

Gradiente (Tiempo/%B) :0/35,2/35,12/40,16/40,16,10/98,18,10/98,18,20/35,20,20/35

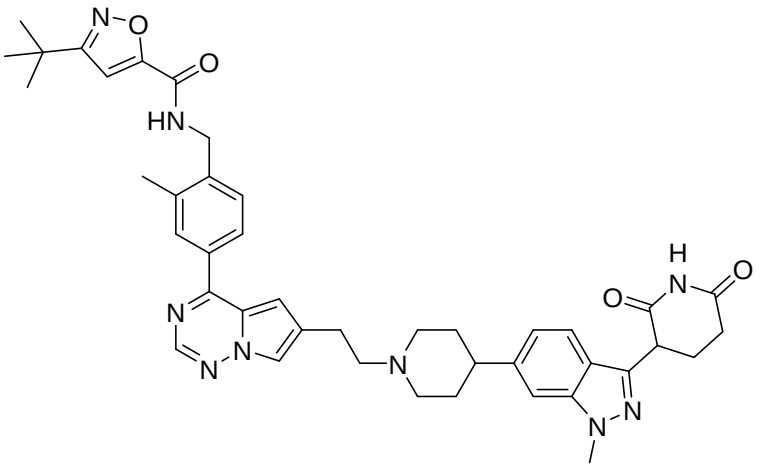
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: THF + agua + ACN

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (br s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,70-2,61 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 8H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 795,77 $[M+H]^+$.

Ejemplo 268

El Ejemplo 268 se preparó siguiendo la síntesis del ejemplo 249



3-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)isoxazol-5-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5µm)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: 100% acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/20,2/20,10/40,15/40,15,1/100,18/100,18,1/20,21/20.

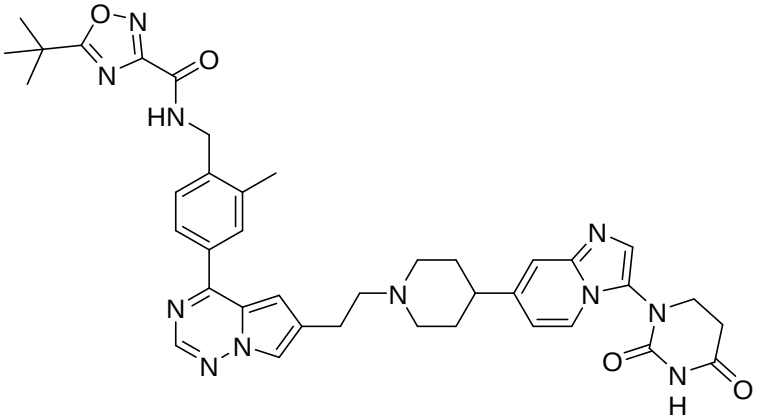
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: ACN + agua + THF

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 740,12 [M-H]$^-$.

Ejemplo 269

El Ejemplo 269 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*150*5um)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,3/10,12/35,13/35,13,10/100

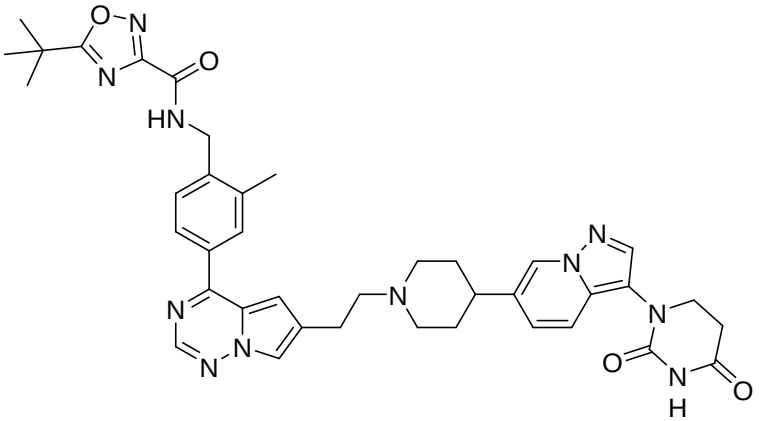
Velocidad de flujo: 16 ml/min

Solubilidad: acetonitrilo + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 5H), 2,85 (br s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 144 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 730,16 [M+H]$^+$.

Ejemplo 270

El Ejemplo 270 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Sunfire C18

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: ACN

Gradiente (Tiempo/%B) 0/15,2/15,10/40,12/40,12,1/100,16/100,16,1/15,18/15

Velocidad de flujo: 16 ml/min

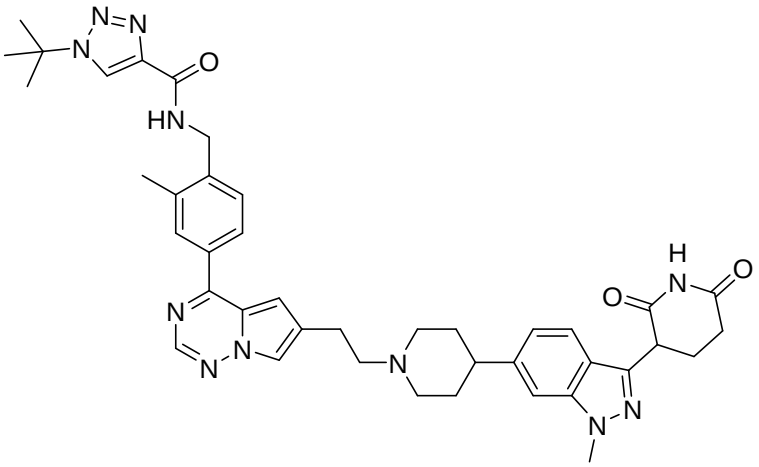
Solubilidad: ACN+ THF+ agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,0

Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 730,48 $[M+H]^+$.

Ejemplo 271

El Ejemplo 271 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-Select C18 (25*250mm) 5µ

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0,01/10, 1/10, 8/30,16,5/30,16,6/100,20/100,20,1/10,22/10

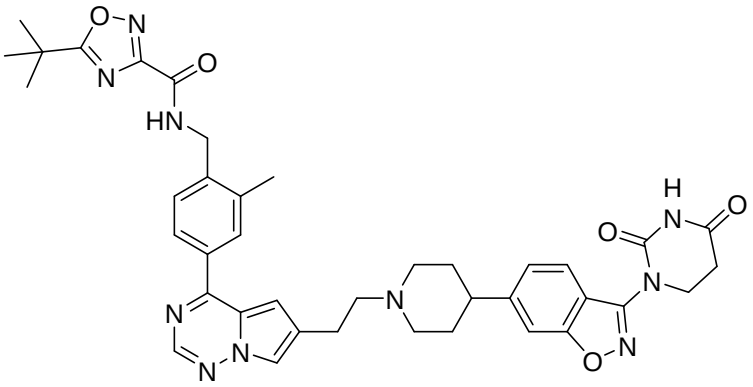
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: THF + ACN + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 9,09 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,32-4,36 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (br s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,22-2,99 (m, 5H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,64 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 740,45 $[M-H]^-$.

Ejemplo 272

El Ejemplo 272 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)benzo[d]isoxazol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: XBridge C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: AA 5 mM en agua

Fase móvil B: 100 % ACN

Gradiente (Tiempo/%B): 0/20,2/20,10/50,15/50,15/100,20/100,20,1/20,23/20.

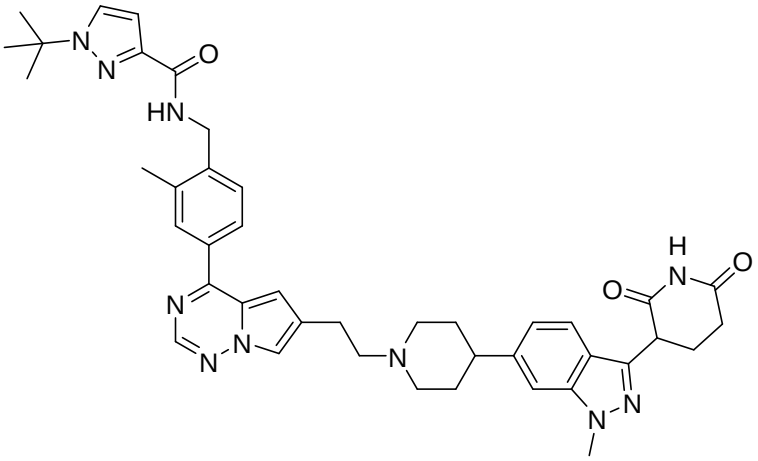
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: agua + THF + ACN

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (S, 1H), 9,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 15,8 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 731,21 [M+H]$^+$.

Ejemplo 273

El Ejemplo 273 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



1-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-

il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: Simmetry C18 (19*300*7µ)

Fase móvil A: 0,05% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B) 0/10,2/20,14,5/52,14,6/98,17/98,17,1/10,20/10.

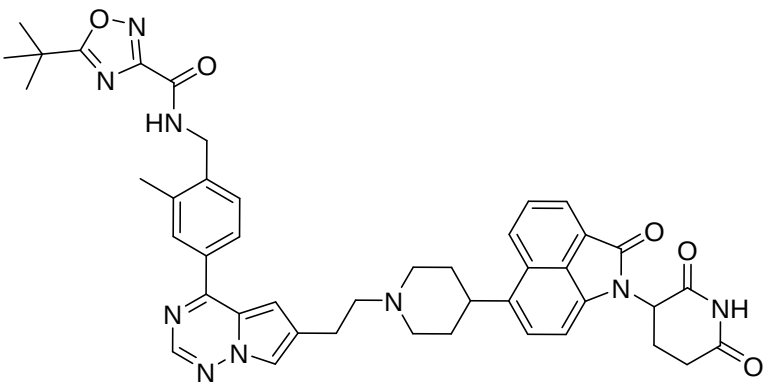
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: ACN + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,61-8,55 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-6,96 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 3H), 1,98-1,98 (m, 2H), 1,98 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 741,47 [M+H]$^+$.

Ejemplo 274

El Ejemplo 274 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidrobenzo[cd]indol-6-il)piperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Método de HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/15,2/15,12/45,17/45,17,10/98,21,50/98,21,60/1524,50/15

Velocidad de flujo: 16 ml/min

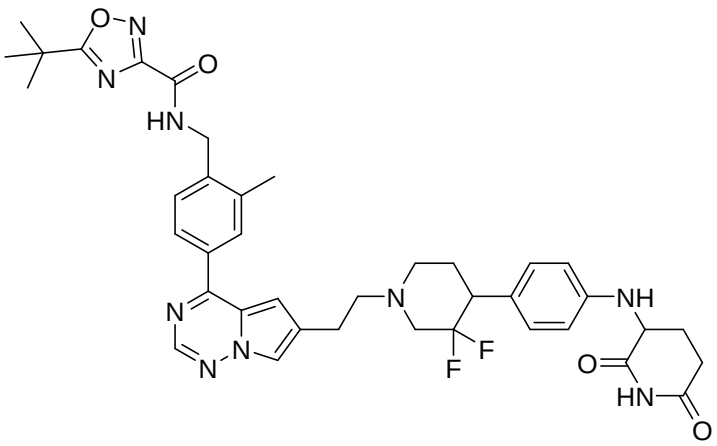
Solubilidad: ACN + agua + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11,14 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0

Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,44-5,48 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 4H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,64-2,67 (m, 1H), 2,49-2,50 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 780,38 $[M+H]^+$.

Ejemplo 275

El Ejemplo 275 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 249



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)etil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida.

Condición HPLC preparatoria:

Columna/dimensiones: XBridge C8 (19*250, 5um)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua (ac.)

Fase móvil B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B) : 0/10,3/10,10/45,20/45,20,1/100,22/100,22,1/10,24/10

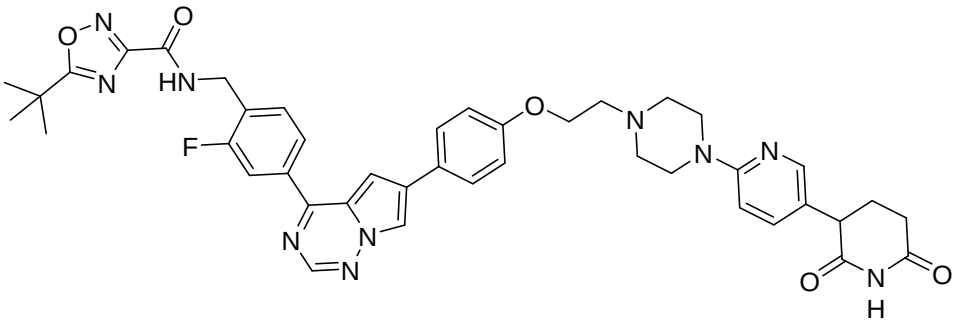
Velocidad de flujo: 17 ml/min

Solubilidad: acetonitrilo + THF

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,93-2,51 (m, 8H), 2,46 (s, 3H), 2,46-1,72 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 705,45 $[M+H]^+$.

Ejemplo 276

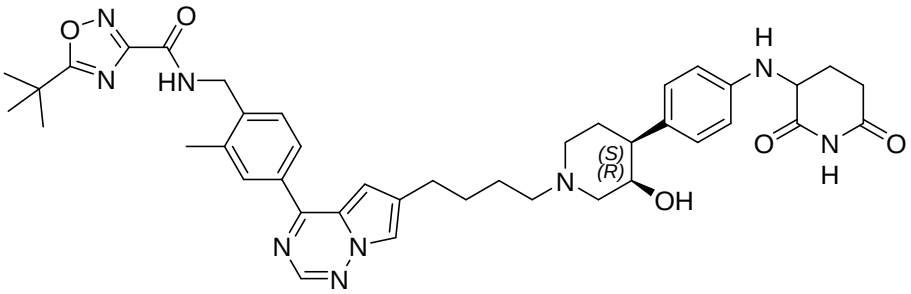
El Ejemplo 276 se preparó siguiendo sustancialmente la síntesis del Ejemplo 104



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(2-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 3H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8. 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,44-4,39 (m, 4H), 3,82-3,65 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,17 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 785,18 [M-H]$^-$.

Ejemplo 277

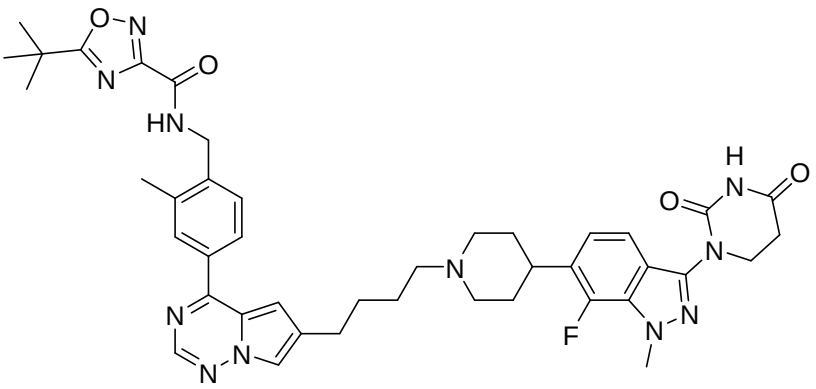
El Ejemplo 277 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-((3S,4R)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (br s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 746,30 [M-H]$^-$.

Ejemplo 278

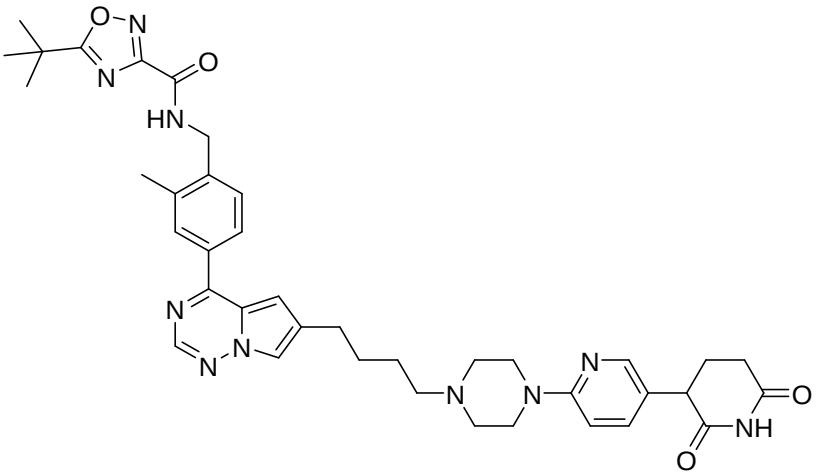
El Ejemplo 278 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,80-2,65 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,85-1,50 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 790,48 $[M+H]^+$.

Ejemplo 279

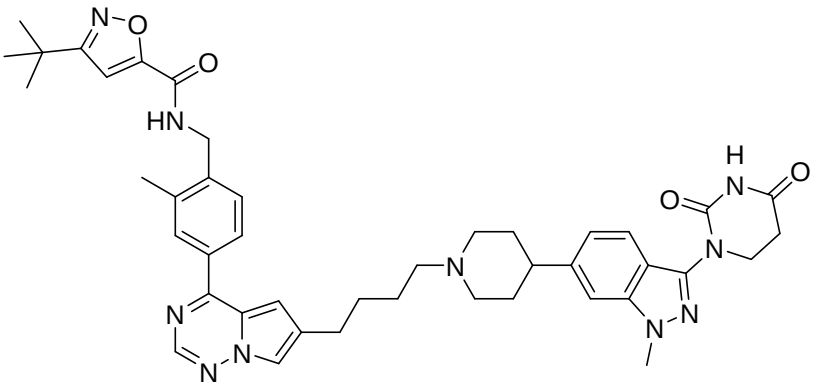
El Ejemplo 279 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,80-2,55 (m, 5H), 2,45-2,35 (m, 8H), 2,25-1,95 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 719,38 $[M+H]^+$.

Ejemplo 280

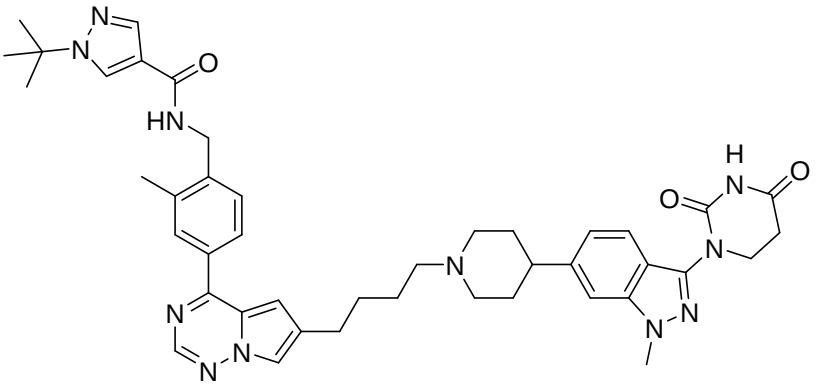
El Ejemplo 280 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



3-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)isoxazol-5-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,80-2,55 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, 10H), 1,30 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 771,56 [M+H]$^+$.

Ejemplo 281

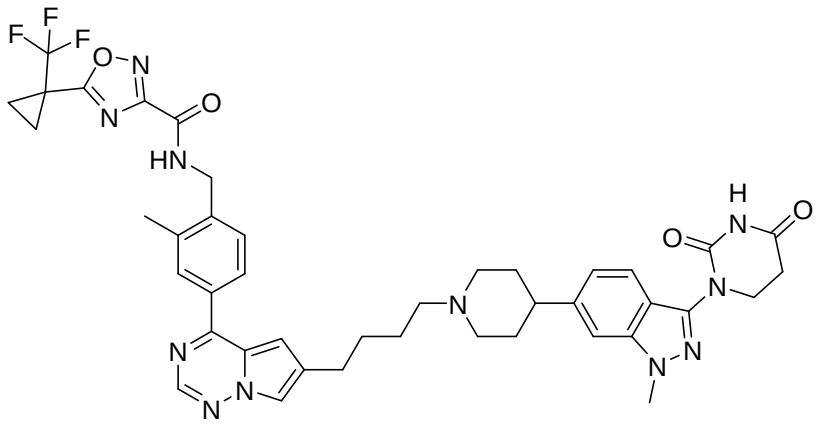
El Ejemplo 281 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



1-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 3,31-3,00 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 6H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^-$): m/z 768,08 [M-H]$^-$.

Ejemplo 282

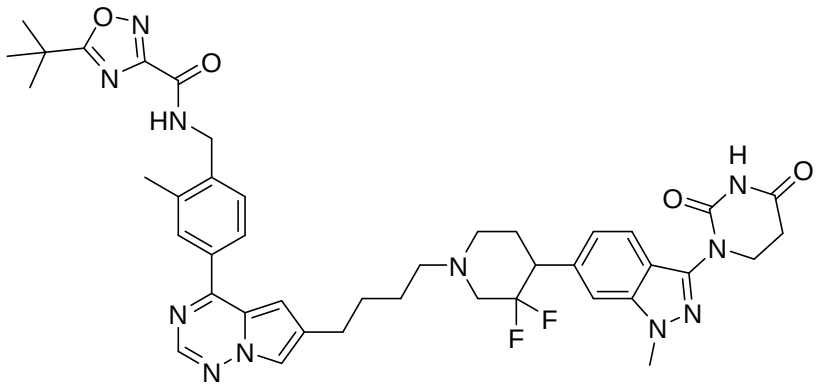
El Ejemplo 282 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95-7,94 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,80-2,55 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,85-1,50 (m, 12H). LC-MS (ES$^+$): m/z 824,60 [M+H]$^+$.

Ejemplo 283

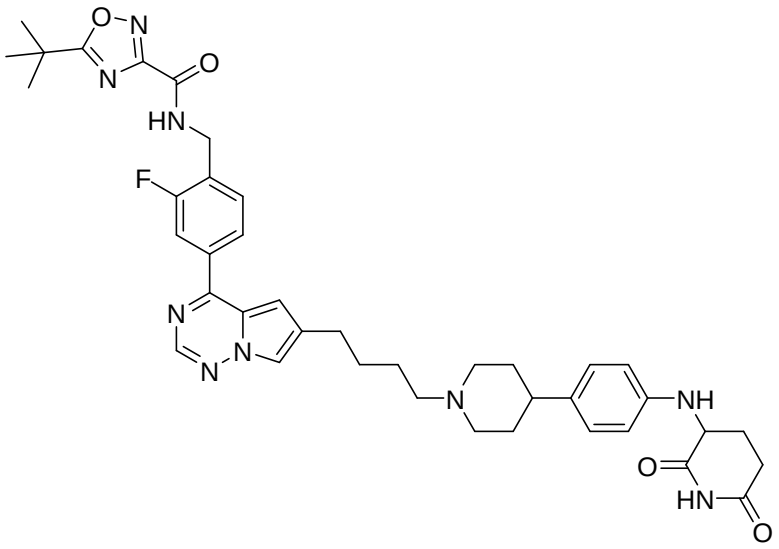
El Ejemplo 283 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 128



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,55 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,70-3,30 (m, 5H), 2,80-2,50 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,20 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 808,32 [M+H]$^+$.

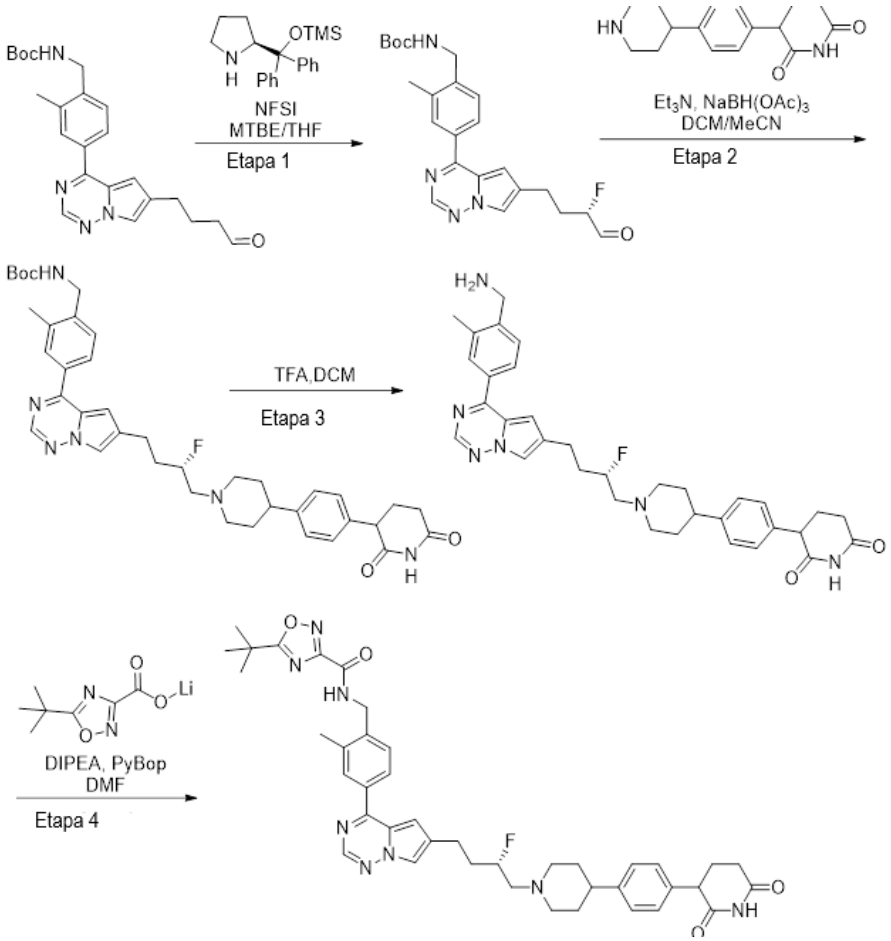
Ejemplo 284

El Ejemplo 284 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 134



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,21-4,28 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,76-2,49 (m, 4H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 736,27 [M+H]$^+$.

Ejemplo 285. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-((3S)-4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida(La estereoquímica se asignó arbitrariamente)



Etapa 1:

A una solución de (S)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter (20,35 mg, 48,96 µmol) y N-[[2-metil-4-[6-(4-oxobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,4 g, 979,21 µmol) en MTBE (7,5 ml) y THF (2,5 ml) se añadió N-fluorobencenosulfonimida (277,91 mg, 881,29 µmol) a 0 °C y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$a 0 °C y se extrajo con MTBE (10 ml) y THF (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N-[[2-metil-4-[6-[rac-(3S)-3-fluoro-4-oxo-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,4 g, 402,92 µmol, 41,15 % de rendimiento) como producto bruto utilizado directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ES^+): *m/z* 427,99 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un RBF de un solo cuello de 25 ml, 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (543,56 mg, 1,41 mmol) se disolvió en DCM (21 ml) y acetonitrilo (9 ml) y luego se basificó con trietilamina (949,06 mg, 9,38 mmol, 1,31 ml).Después de 5 minutos, se añadió N-[[2-metil-4-[6-[rac-(3S)-3-fluoro-4-oxo-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (400,00 mg, 937,90 µmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 2 h a ta. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (993,90 mg, 4,69 mmol) a 0ºC y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

La reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida y la masa bruta se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado obtenido se filtró al vacío y se lavó varias veces con éter dietílico. El bruto sólido se purificó adicionalmente por HPLC Prep. usando amortiguador de acetato de amonio para producir N-[[2-metil-4-[6-[rac-(3S)-4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,050 g, 71,85 µmol, 7,66 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^-): *m/z* 681,28 $[M-H]^-$.

Etapa 3:

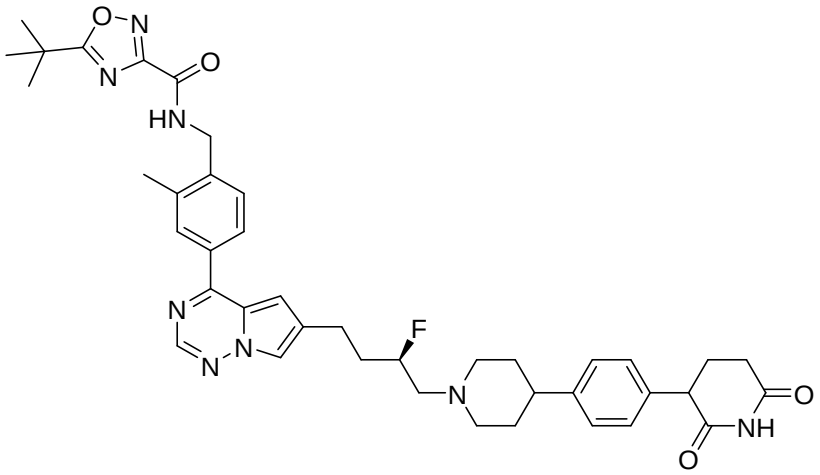
A una solución agitada de N-[[4-[6-[(3*S*)-4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,047 g, 68,83 µmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético al 99 % (592,00 mg, 5,19 mmol, 0,4 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El bruto se trituró con Et_2O para obtener 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-butil]-4-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona sólido (0,047 g, 64,71 µmol, 94,02 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 581,36 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-2-fluoro-butil]-4-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (45,00 mg, 72,68 µmol, sal HCl) y (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (15,36 mg, 87,22 µmol) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (93,93 mg , 726,80 µmol, 126,60 µL) y se agitó durante 5 min a 0 °C. A continuación, se añadió PyBOP (75,64 mg, 145,36 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se controló mediante análisis LCMS. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el bruto gomoso. El material bruto se purificó por Prep. HPLC para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[(3S)-4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (25 mg, 29,39 µmol, 40,44 % de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,55-9,49 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-6,96 (m, 5H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,85-3,81 (m, 6H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-1,88 (m, 8H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 735,36 $[M+H]^+$.

Ejemplo 286

El Ejemplo 286 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 285

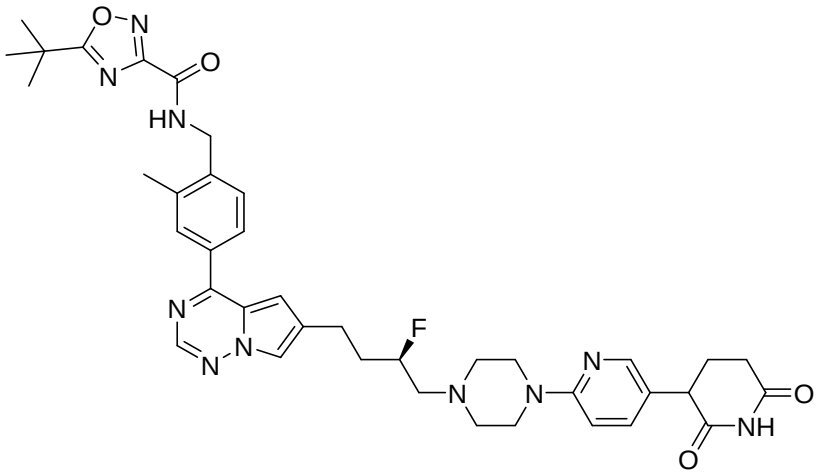


5-(terc-butil)-N-(4-(6-((3*S*)-4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20-8,05 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,05 (m, 5H), 4,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96-3,60 (m, 1H), 3,18-2,96 (m, 2H), 2,95-2,72 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 3H), 2,45 (s, 4H), 2,98-1,90 (m, 6H), 1,85-1,56 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 735,43 [M+H]$^+$.

Ejemplo 287

El Ejemplo 287 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 285



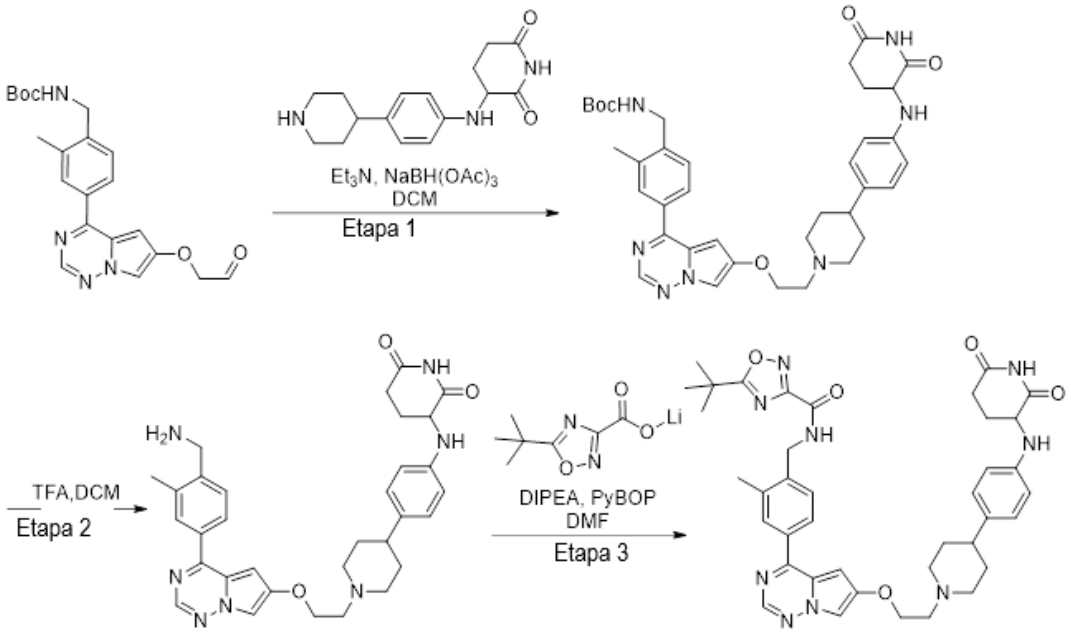
5-(terc-butil)-N-(4-(6-((3R)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-6,91 (m, 2H), 5,09 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,35 (br s, 2H), 3,40-2,70 (m, 13H), 2,46 (s, 3H), 2,25-1,98 (m,

4H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 737,27 [M+H]$^+$.

Ejemplo 288

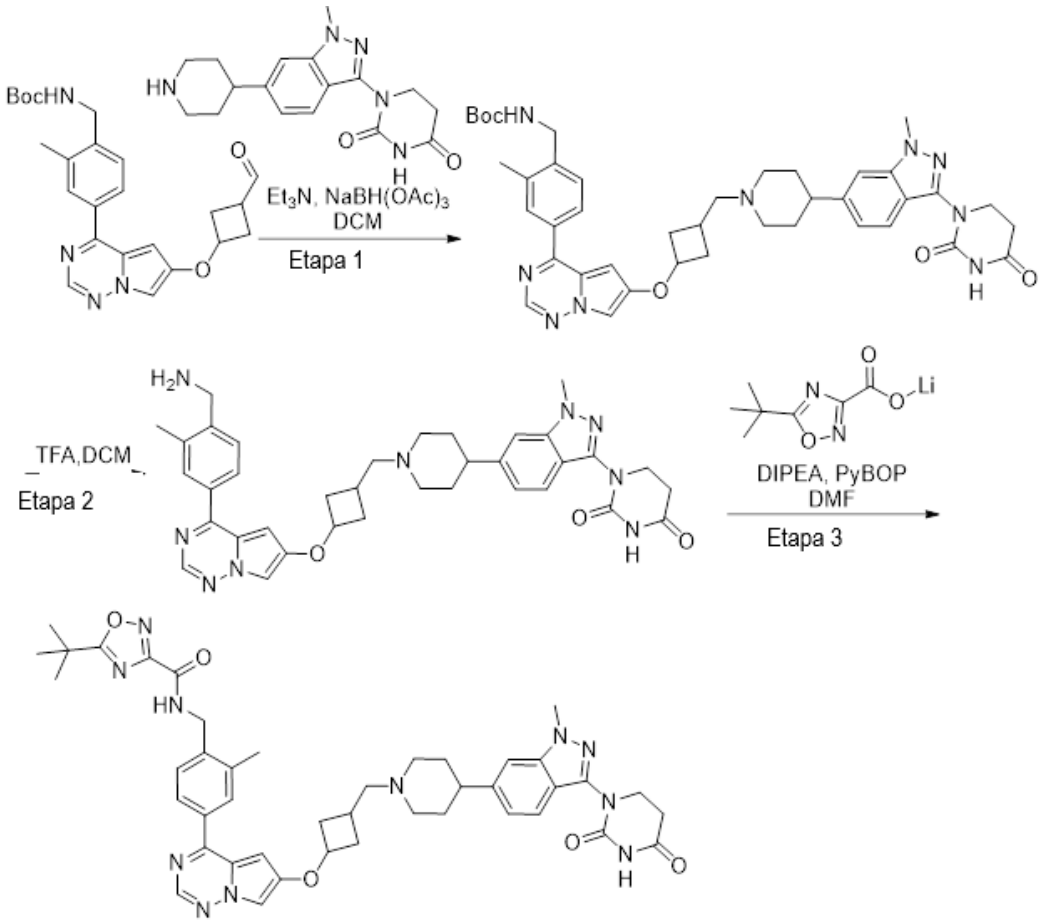
Los procedimientos de la etapa 1 a la etapa 3 en el Ejemplo 288 fueron idénticos a los de la etapa 2 a la etapa 4 en el Ejemplo 285.



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)etoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,55 (br s, 1H), 4,56-4,52 (m, 4H), 4,28 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 5H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 720,17 [M+H]$^+$.

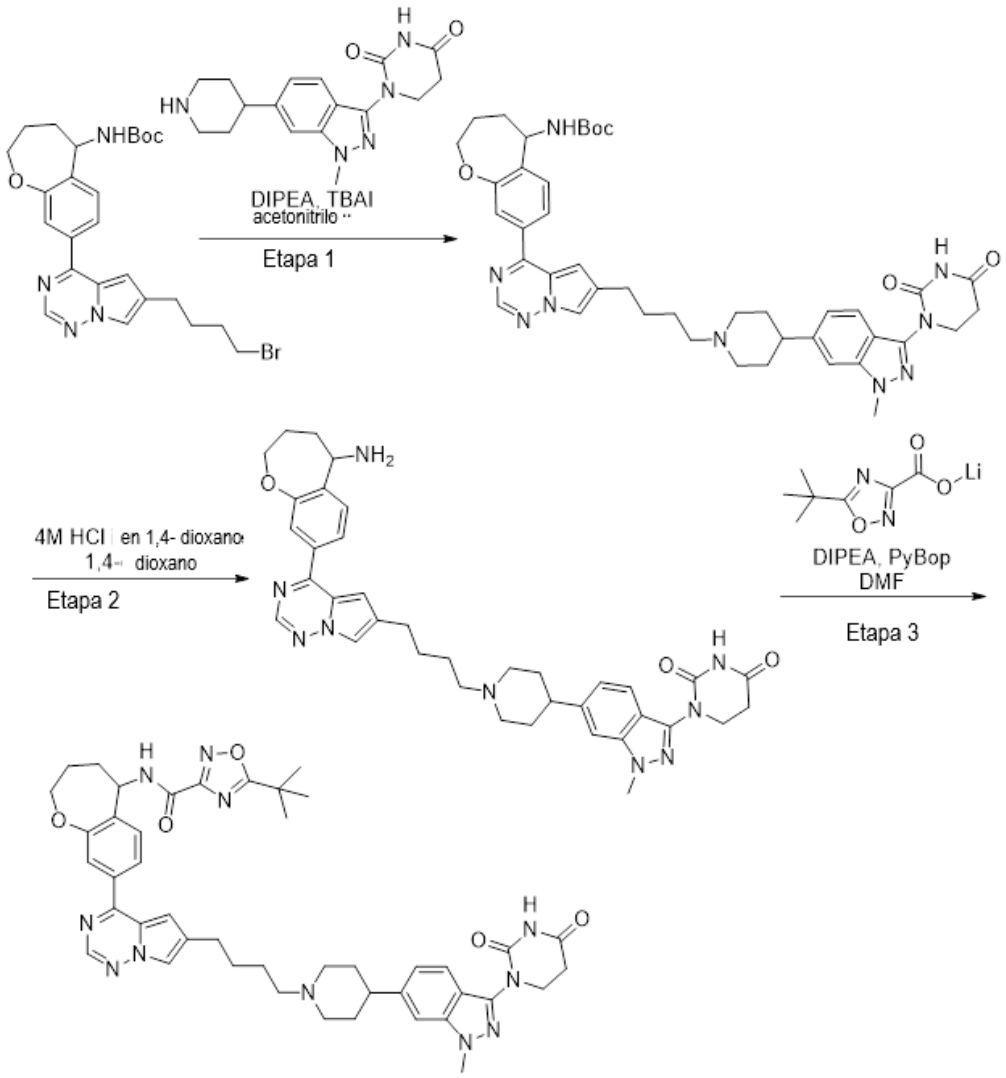
Ejemplo 289

Los procedimientos de la etapa 1 a la etapa 3 en el Ejemplo 289 fueron idénticos a los de la etapa 2 a la etapa 4 en el Ejemplo 285.



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)ciclobutoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67-2,54 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): m/z 800,14 [M+H]$^+$.

Ejemplo 290. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (70 mg, 158,59 µmol) en CAN (5 ml) se añadió DIPEA (102,48 mg, 792,93 µmol, 138,11 µL) seguido de la adición de TBAI (5 mg, 1,07 mmol) y (8-(6-(4-bromobutil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (119,79 mg, 232,40 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La finalización de la reacción se controló mediante LCMS. Al completarse posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para producir (8-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 144,51 µmol). LC-MS (ES^+): *m/z* 762,69 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

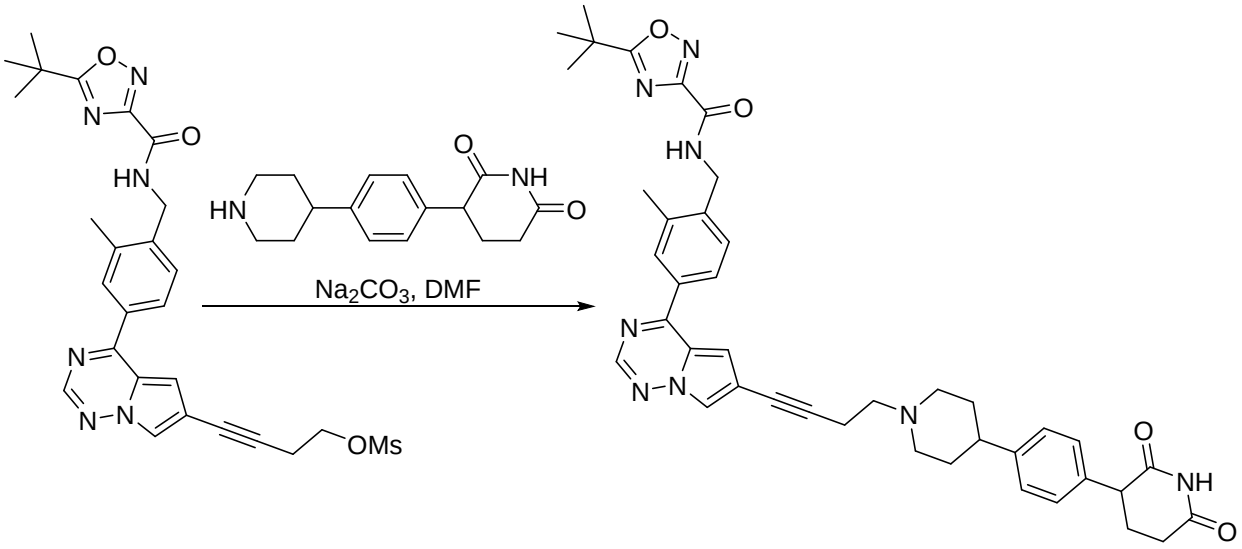
A una solución agitada de (8-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-

il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 262,50 µmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 1,4-dioxano 4 M en HCl (262,50 µmol, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se controló el progreso de la reacción. por LCMS. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró para obtener una masa bruta, que se trituró para proporcionar 1-(6-(1-(4-(4-(5-amino-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il)butil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (180 mg, 243,76 µmol, 92,86 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 662,69 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

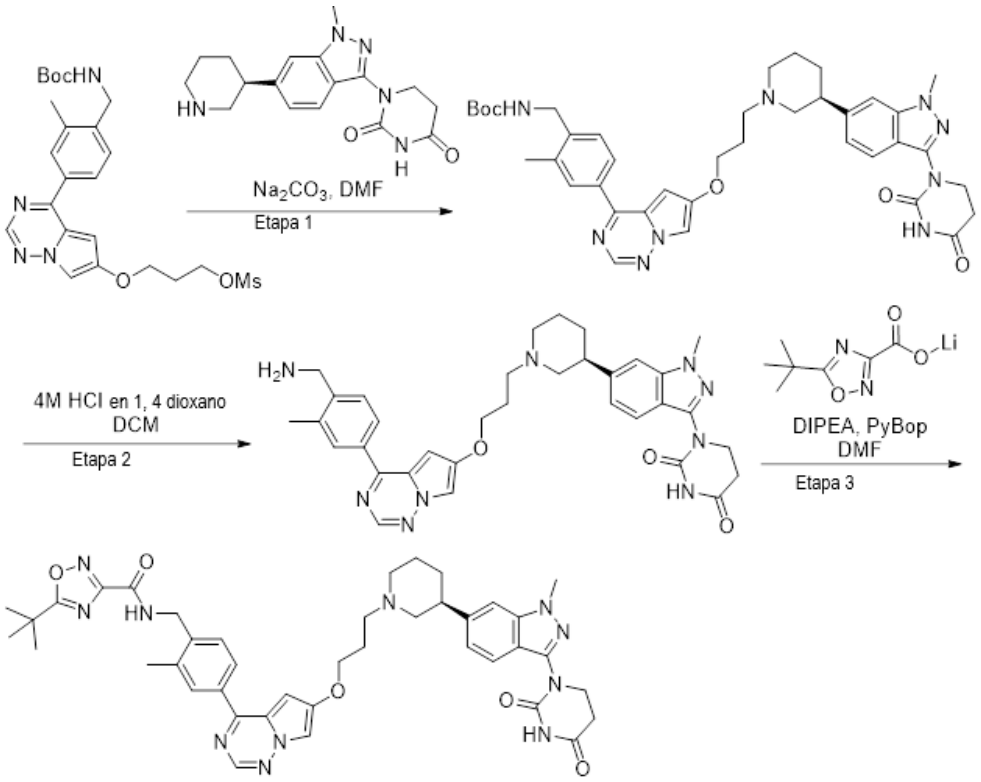
A una solución de N-[8-[6-[4-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]butil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-il]carbamato de terc-butilo (140 mg, 175,36 µmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (226,64 mg, 1,75 mmol, 305,44 µL) y PyBOP (182,51 mg, 350,71 µmol) seguido de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)oxilitio (61,76 mg, 350,71 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la conformación de la masa por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa para proporcionar 5-(terc-butil)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (0,0461 g, 49,58 µmol, 28,28 % de rendimiento). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H) , 9,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91(t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,04 (d, *J* = 10,4 Hz, 4H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,08 (br s, 2H), 2,06 (br s, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,96 (br s, 4H), 1,49(s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 814,46 $[M+H]^+$.

Ejemplo 291. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)but-1-in-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (76,13 mg, 197,04 µmol) en DMF (2 ml) se añadió bicarbonato de sodio (78,28 mg, 931,79 µmol, 36,24 µl) a 50 °C seguido de solución de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (76,13 mg, 197,04 µmol, sal de TFA) en DMF (añadir en 2 lotes). La reacción se agitó a igual temperatura durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo usando EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener bruto. El bruto se purificó por HPLC Prep. para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]but-1-inil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (27 mg, 32,24 µmol, 34,60 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,83 (s, 1H), 9,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-1,85 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 713,60 [M+H]$^+$.

Ejemplo 292. Síntesis de (*S*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-(3-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (La estereoquímica se asignó arbitrariamente)



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-[1-metil-6-[rac-(3S)-3-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (269,93 mg, 611,53 µmol) se añadió bicarbonato de sodio (428,11 mg, 5,10 mmol, 198,29 µL) seguido de la adición de metanosulfonato de 3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxipropil (0,25 g, 509,61 µmol) y se calentó la reacción a 50 °C durante 16 h mientras se controlaba por TLC y LCMS.Una vez completada, la reacción se inactivó con agua helada para obtener un sólido. A continuación, el sólido se filtró y se trituró con éter dietílico para obtener N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 139,23 µmol, 27,32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 722,40 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

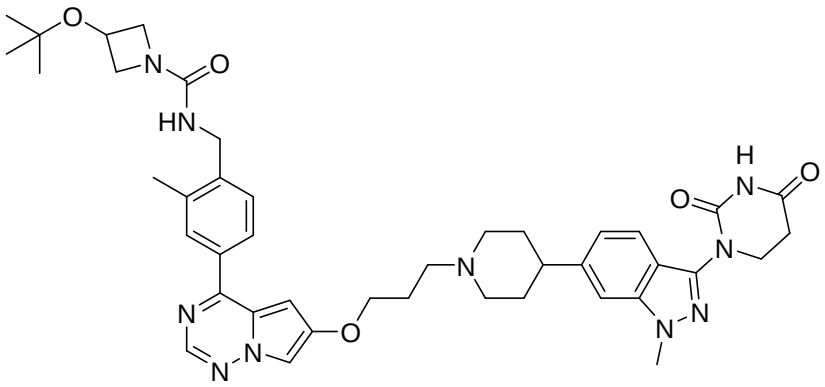
A una solución agitada de N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,15 g, 207,80 µmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,5 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas mientras se controlaba mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El bruto se trituró con Et_2O y se secó hasta proporcionar 1-[6-[1-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxipropil]-3-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,15 g, 150,41 µmol, 72,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 622,66 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 1-[1-metil-6-[rac-(3S)-1-[3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxipropil]-3-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,15 g, 227,90 µmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (294,53 mg, 2,28 mmol, 396,95 µL) y se agitó durante 5 minutos seguido de la adición de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol- 3-carbonil)oxilitio (80,26 mg, 455,79 µmol). Finalmente, se añadió PyBOP (177,89 mg, 341,85 µmol) al RM y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse, el disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[3-[rac-(3S)-3-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (16,1 mg, 17,53 µmol, 7,69 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,35-2,87 (m, 3H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,92 (br s, 2H), 1,69 (br s, 2H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 774,61 [M+H]$^+$.

Ejemplo 293

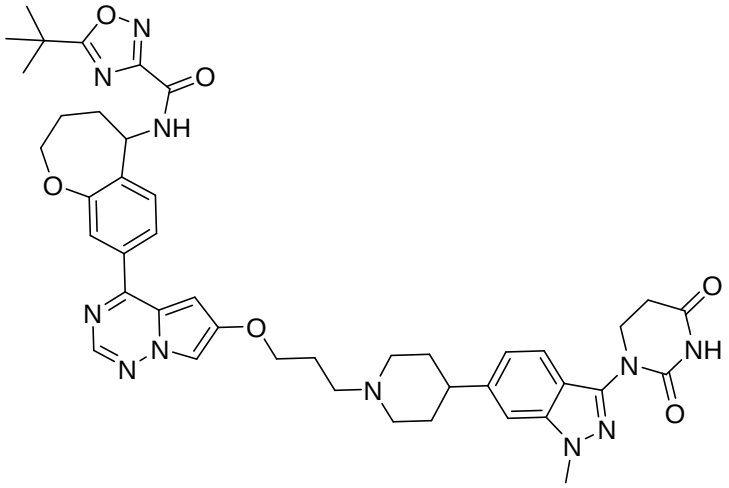
El Ejemplo 293 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 292



3-(terc-butoxi)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)azetidin-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,46-4,45 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 4H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 3,31 (br s , 2H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21-1,94 (m, 6H), 1,12 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 777,46 [M+H]$^+$.

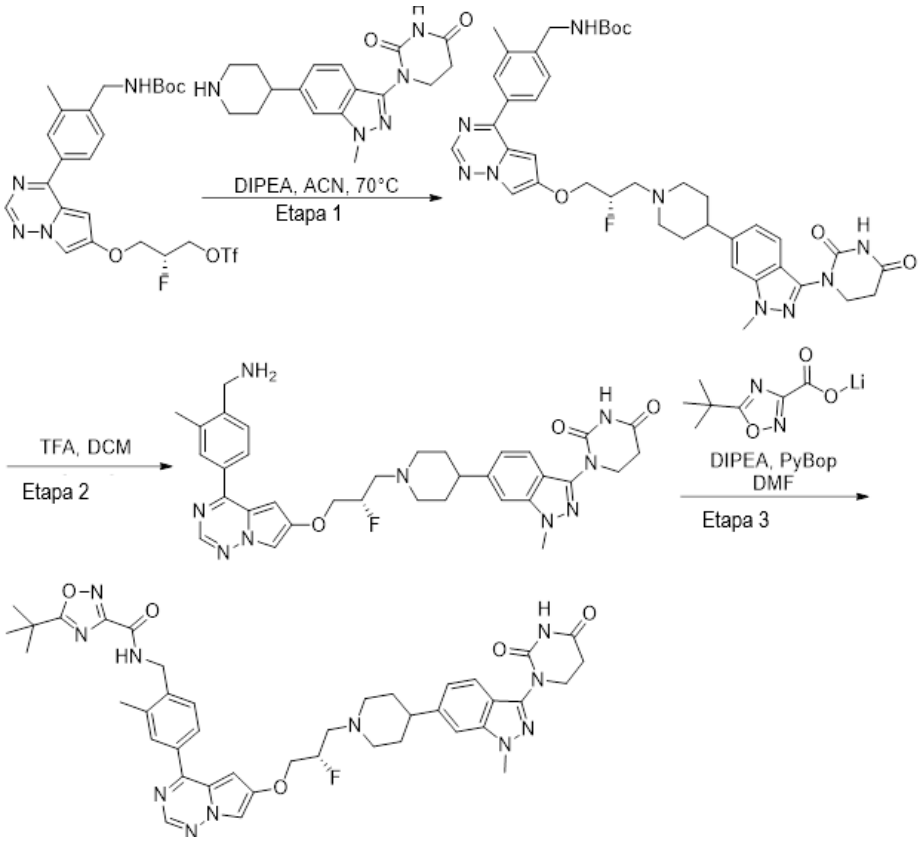
Ejemplo 294

El Ejemplo 294 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 292



5-(terc-butil)-N-(8-(6-(3-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)propoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 10,55 (s, 1H), 9,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,15-2,74 (m, 6H), 2,46 (br s, 1H), 2,09-1,90 (m, 10H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 816,69 [M+H]$^+$.

Ejemplo 295. Síntesis de (*S*)-5-(terc-butil)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (411,95 mg, 933,28 µmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIPEA (804,13 mg, 6,22 mmol, 1,08 ml) seguido de la adición of [rac-(2R)-3-[4-[4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxy-2-fluoro-propil] trifluorometanosulfonato (0,35 g, 622,19 µmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con 10% MeOH en DCM (50 x 3 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró en alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando sílice (malla de 230-400, MeOH al 10 % en DCM como fase móvil) para proporcionar N-[[2-metil-4-[6-[rac-(2S)-3-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]-2-fluoro-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,14 g, 158,95 µmol, 25,55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 740,29 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de *N*-[[2-metil-4-[6-[rac-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]-2-fluoro-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo (0,14 g, 189,23 µmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante se trituró con

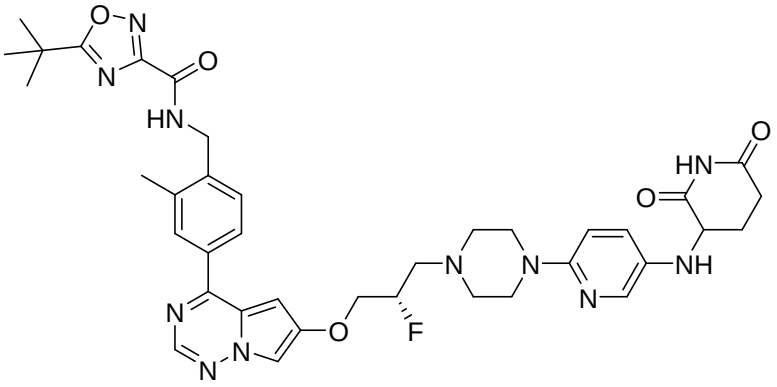
éter dietílico para proporcionar 1-[1-metil-6-[1-[rac-(2*S*)-3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxi-2-fluoro-propil]-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,14 g, 148,59 µmol, 78,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3:

A una solución agitada de 1-[1-metil-6-[1-[rac-(2*S*)-3-[4-[4-(aminometil)-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]oxi-2-fluoro-propil]-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (0,14 g, 204,16 µmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (263,86 mg, 2,04 mmol, 355,60 µL) seguido de la adición de (5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonilo) oxilitio (53,93 mg, 306,24 µmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío para obtener el producto bruto. El bruto resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-[6-[rac-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]-2-fluoro-propoxi]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (20,2 mg, 23,71 µmol, 11,61 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,50, (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 50,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,42-4,28 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,15-3,0 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 792,25 [M+H]$^+$.

Ejemplo 296

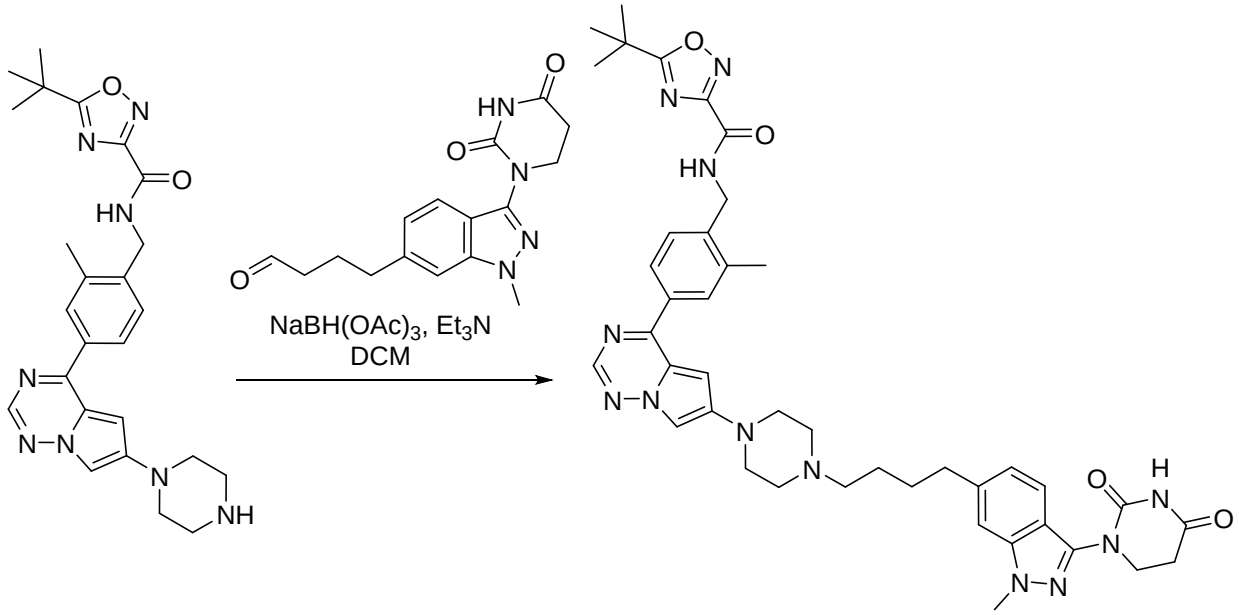
El Ejemplo 296 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 295



5-(terc-butil)-N-(4-(6-((2S)-3-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-fluoropropoxi)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18-8,02 (m, 1H), 8,04-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80-7,62 (m, 1H), 7,18-6,98 (m, 1H), 6,96-6,80 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,45-4,15 (m, 3H), 3,26 (br s, 4H), 2,80-2,68 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 1H),

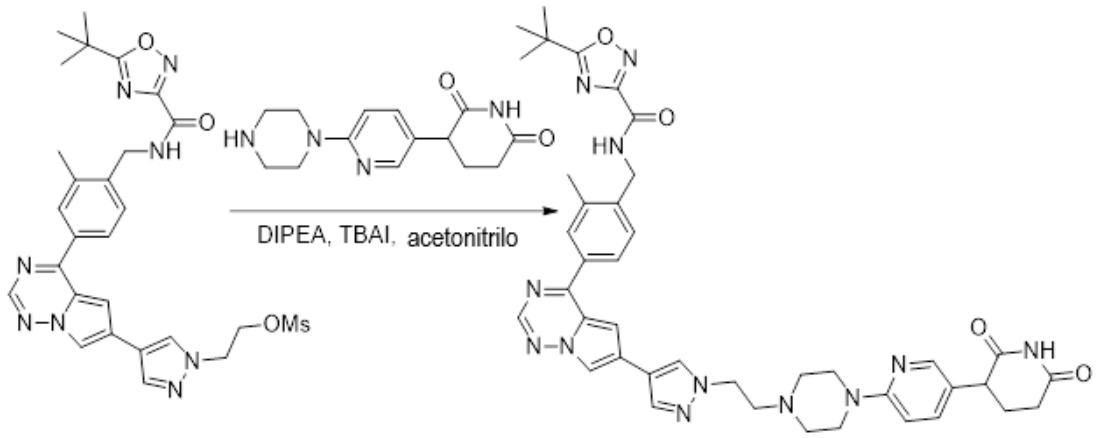
1,98-1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 754,59 $[M+H]^+$.

Ejemplo 297. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)butil)piperazin-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de 5-terc-butil-N-[[2-metil-4-(6-piperazin-1-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (70 mg, 118,93 µmol) en dicloroetano (10 ml) a 0ºC en atmósfera de argón se añadió trietilamina (120,35 mg, 1,19 mmol, 165,77 µL) (el pH debe ser básico) y triacetoxiborohidruro de sodio (126,03 mg, 594,65 µmol) , la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al completarse, el disolvente se evaporó a sequedad para obtener una masa bruta. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria y se liofilizó para producir el producto deseado 5-terc-butil-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]butil]piperazin-1-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (55,2 mg, 61,43 µmol, 51,65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,53 (br s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,01(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 4H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,69 (br s, 4H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 773,47 $[M+H]^+$.

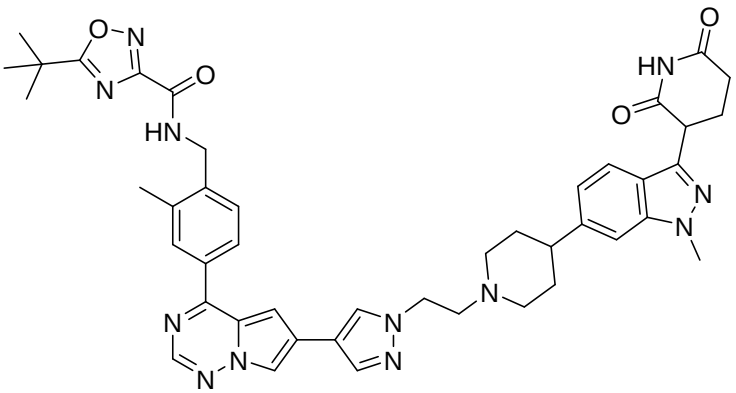
Ejemplo 298. Síntesis de 5-(terc-butil)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



A una solución agitada de 3-(6-piperazin-1-il-3-piridil)piperidin-2,6-diona (201,34 mg, 518,46 µmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente en argón. Se añadió DIPEA (335,03 mg, 2,59 mmol, 451,52 µl), metanosulfonato de 2-[4-[4-[4-[[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]pirazol-1-il]etilo (0,25 g, 432,05 µmol) y yoduro de tetrabutilamonio (31,92 mg, 86,41 µmol) a la solución y la solución se agitó a 80 °C durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el producto bruto. El bruto se lavó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el bruto purificado por HPLC prep. utilizando TFA al 0,05% como amortiguador para proporcionar 5-terc-butil-N-[[4-[6-[1-[2-[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]etil]pirazol-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-fenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (74,56 mg, 83,95 µmol, 19,43 % de rendimiento) como un sólido amarillo, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 9,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,53-7,42 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,36 (br s, 1H), 3,81-3,77 (m, 6H), 3,18-3,16 (m, 4H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,54-2,53 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 757,33 [M+H]$^+$.

Ejemplo 299

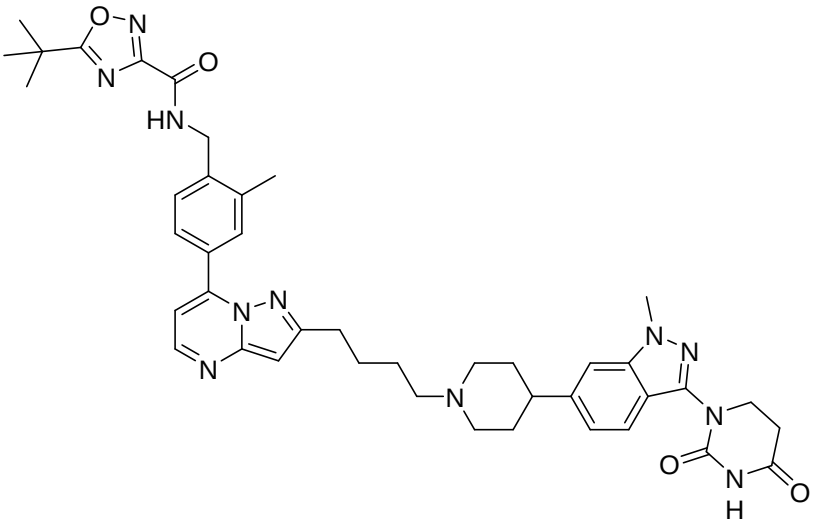
El Ejemplo 299 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 298



5-(terc-butil)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,54 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,40 (m, 2H), 7,21-6,96 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 4H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73-3,56 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 809,42 [M+H]$^+$.

Ejemplo 300

El Ejemplo 300 se preparó siguiendo la síntesis del Ejemplo 163



5-(terc-butil)-N-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)butil)pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10,55 (s, 1H), 9,55-9,50 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H),

1,76 (s, 4H), 1,42 (s, 9H). LC-MS (ES^-): *m/z* 770,55 $[M-H]^-$.

VI. Análisis y datos de compuestos

Los compuestos seleccionados se analizaron en un ensayo de degradación de BTK usando el método HiBiT. Los valores de DC_{50} en cada proteína se proporcionan en **la Tabla 6**.

Materiales

Park Memorial Institute (RPM1) 1640 Medium con rojo fenol, L-glutamina, piruvato de sodio y suero fetal bovino (FBS) se adquirió de Gibco (Grand Island, NY, EE. UU.). Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay System se adquirió de Promega (Madison, WI, EE. UU.). Las células GM01501 se obtuvieron de NIGMS Human Genetic Cell Repository (Depósito celular de genética humana) en el Coriell Institute for Medical Research (Instituto Coriell para la Investigación Médica). La estirpe celular GM01501,3 expresa endógenamente BTK con una etiqueta de fusión HiBiT a través de la activación de CRISPR en su región C-terminal. Fue diseñado por electroporación con el Neon Transfection System (Themo Fisher Scientific), según las indicaciones del fabricante. Condiciones de electroporación: 1 pulso de 1350 V durante 30 ms durante 0,5 x10_6 células. Los matraces de cultivo celular y las microplacas de 384 pocillos se adquirieron de VWR (Radnor, PA, EE. UU.).

Análisis de degradación BTK

La degradación de BTK se evaluó mediante la cuantificación de la señal luminiscente utilizando el kit de Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay. Los compuestos de prueba se agregaron a la placa de 384 pocillos desde una concentración máxima de 10 µM con 11 puntos, titulación de medio logaritmo en duplicados. Se agregaron células GM01501,3 en placas de 384 pocillos a una densidad celular de 10 000 células por pocillo en un volumen total de 30 µl. Las placas se mantuvieron a 37 °C con 5% de CO_2 durante 6 horas. Los pocillos de control negativo incluyeron células tratadas solo con DMSO y los pocillos de control positivo incluyeron solo medios de cultivo, sin el reactivo Nano-Glo® HiBiT Lytic. Después de una incubación de 6 horas, se añadió el reactivo de Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay a las células siguiendo las indicaciones del fabricante. La luminiscencia se adquirió en EnVision™ Multilabel Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA, EE. UU.).

La**Tabla 6** muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de cinasa Btk in vitro, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuestos establecida en los **Ejemplos 1-300** descritos en el presente documento. "**++++**" representa un valor DC_{50} de menos de 100 nM. "**+++**" representa un valor DC_{50} de 100 nM – 500 nM. "**++**" representa un valor DC_{50} de 500 nM – 1000 nM. "**+**" representa un valor DC_{50} superior a 1000 nM.

Tabla 6

Ejemplo	**DC_{50} (nM)**
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	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++

89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	++++
95	++++
96	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++++
102	++++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
111	++++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++
117	++++
118	++++

119	++++
120	++++
121	+++
122	++++
123	+++
124	++++
125	++++
126	+++
127	++++
128	++++
129	++++
130	++++
131	++++
132	++++
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	++++
141	++++
143	++++
144	++++
145	++++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++

150	+++
151	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	++++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+
161	++++
162	++++
163	++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	++++
168	++++
169	+++
170	++++
171	++++
172	+++
173	+++
174	++++
175	+++
176	+++
177	+
178	++++
179	+++

180	++++
181	++++
182	++++
183	++++
184	++++
185	++++
186	++++
187	++++
188	++++
189	++++
190	++++
191	++++
192	++++
193	++++
194	++++
195	++++
196	++++
197	++++
198	++++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	++++
204	+++
205	++++
206	++++
207	++++
208	++++
209	++++

210	+++
211	++++
212	+++
213	++++
214	++++
215	++++
216	++++
217	++++
218	+++
219	++++
220	++++
221	++++
222	++++
223	++++
224	++++
225	+
226	++++
227	+++
228	+++
229	++++
230	++++
231	+++
232	+++
233	++++
234	++++
235	++++
236	++++
237	++++
238	++++
239	++++

240	++++
241	++++
242	++++
243	++++
244	++++
245	++++
246	++++
247	++++
248	++++
250	++++
251	++++
252	++++
253	++++
254	++++
255	++++
256	++++
257	++++
258	++++
259	++++
260	++++
261	++++
262	++++
263	++++
264	++++
265	++++
266	++++
267	++++
268	++++
269	++++
270	++++

271	++++
272	+
273	++++
274	++++
275	++++
278	++++
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
286	++++
287	++++
288	++++
289	++++
290	++++
291	+++
292	++++
293	++++
294	++++
295	++++
296	++++
297	++++
298	++++
299	++++
300	++++

* DC50 para degradación HiBiT en GM01501,3 BTK @ 6 horas (nM)

OTRAS MODALIDADES

Todas las características descritas en esta memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación. Cada característica descrita en esta memoria descriptiva puede ser reemplazada por una característica alternativa que tenga el mismo propósito, equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, cada característica descrita es solo un ejemplo de una serie de características equivalentes o similares.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de esta, puede realizar varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Por lo tanto, otras modalidades también están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.