COMPUESTOS PARA LA DEGRADACIÓN SELECTIVA DE LAS PROTEÍNAS IRAK4

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/219,160, presentada el 7 de julio de 2021 y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/354,017, presentada el 21 de junio de 2022. El contenido completo de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora expresamente a la presente por referencia.

CAMPO TÉCNICO

Se proporcionan ciertos agentes que dirigen la degradación de la cinasa 4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK4), y los métodos para fabricar y usar tales agentes.

ANTECEDENTES

La degradación de proteínas es un proceso altamente regulado y esencial que mantiene la homeostasis. La identificación selectiva y la eliminación de proteínas dañadas, mal plegadas o en exceso se logra a través de la vía de la ubiquitina-proteosoma (UPP). La UPP es fundamental para la regulación de casi todos los procesos celulares, incluido el procesamiento de antígenos, la apoptosis, la biogénesis de los orgánulos, el ciclo celular, la transcripción y reparación del ADN, la diferenciación y el desarrollo, la respuesta inmunitaria y la inflamación, la degeneración neural y muscular, la morfogénesis de las redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos y la vía secretora, la respuesta al estrés y los moduladores extracelulares, la biogénesis de los ribosomas y la infección viral. La unión covalente de múltiples moléculas de ubiquitina por una ubiquitina ligasa E3 a un residuo de lisina terminal marca la proteína para la degradación del proteosoma, 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 ligasas de ubiquitina E3 que facilitan la ubiquitinación de diferentes proteínas in vivo, que se pueden dividir en cuatro familias: E3 de dominio HECT, E3 de caja U, E3 de anillo monomérico y E3 de múltiples subunidades.

Se sabe que la ruta de la ubiquitina-proteosoma (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 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 ligasa de ubiquitina E3 de cereblon ha llevado a investigar la incorporación de la talidomida y ciertos

derivados en compuestos quiméricos para la destrucción selectiva de proteínas.

Las proteínas cinasas son una gran familia multigénica que consiste en más de 500 proteínas que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y el tratamiento de una serie de enfermedades humanas en oncología, neurología e inmunología. Las cinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan funciones clave en todos los aspectos de la fisiología de las células eucariotas. Especialmente, las proteínas cinasas y las lípidos cinasas participan en los eventos de señalización que controlan la activación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células en respuesta a mediadores o estímulos extracelulares tales como factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteínas cinasas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan preferentemente residuos de tirosina y las que fosforilan preferentemente residuos de serina y/o treonina.

Las cinasas son dianas terapéuticas importantes para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), por ejemplo, cinasas que están involucrados en la orquestación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por cinasas. Los objetivos de las cinasas de especial interés son los miembros de la familia IRAK.

Las cinasas asociadas al receptor de la interleucin-1 (IRAK) están involucradas críticamente en la regulación de las redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos de células y pueden mediar señales de varios receptores celulares, incluidos los receptores de tipo toll (TLR).

IRAK1 se identificó por primera vez a través de la purificación bioquímica de la actividad cinasa dependiente de IL-1 que coinmunoprecipita con el receptor de IL-1 tipo 1 (Cao et ál., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 se identificó mediante la búsqueda de secuencias homólogas a IRAK1 en la base de datos de marcadores de secuencias expresadas (EST) humanas (Muzio et ál., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (también llamado IRAKM) se identificó mediante el uso de una secuencia EST murina que codifica un polipéptido con una homología significativa con IRAK1 para seleccionar una genoteca de ADNc de leucocitos en sangre periférica (PBL) humanos activados por fitohemaglutinina (Wesche et ál., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 se identificó mediante la búsqueda en bases de datos de secuencias similares a IRAK y PCR de una genoteca de ADNc universal (Li et ál., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

Se cree que IRAK4 es la proteína cinasa inicial activada posteriormente con respecto al receptor de la interleucina 1 (IL-1) y todos los receptores de tipo toll (TLR) excepto TLR3, e inicia la señalización en el sistema inmunitario innato a través de la rápida activación de IRAK1

y activación más lenta de IRAK2.

Dado que IRAK4 juega un papel importante en las redes de señalización que controlan la inflamación, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos quiméricos capaces de activar la ubiquitinación y degradación de las proteínas IRAK4. 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 IRAK4 *in vivo a* través de la ruta de la ubiquitina-proteosoma (UPP).

COMPENDIO

En un primer aspecto, la presente descripción es un compuesto de fórmula (A):

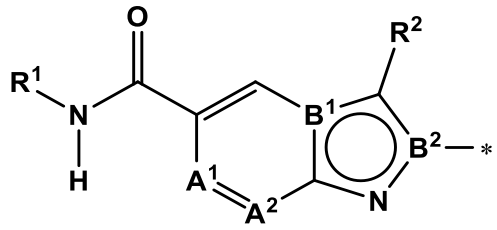
IRAK—L—DSM (A) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

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

L es un enlazador que une covalentemente IRAK a DSM; y

IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la Fórmula (I) que está unido covalentemente al enlazador L;



(I) ,

en donde:

A^1 se selecciona de N, CH y CR^3, y A^2 se selecciona de N, CH y CR^4, siempre que solo uno de A^1 o A^2 pueda ser N;

uno de B^1 y B^2 es N, y el otro es C;

R^1 se selecciona de:

i. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5,

ii. un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5,

iii. un heterociclo de 5 o 6 miembros parcial o totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5,

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o totalmente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5,

v. un sistema de anillos heterobicíclicos fusionados de 7 a 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, dicho sistema de

anillos heterobicíclicos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5, y

vi. un sistema de anillos carbobicíclicos fusionados de 7 a 10 miembros, dicho sistema de anillos carbobicíclicos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, nitrilo y $-OR^6$, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}o al menos un halógeno;

en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de CN, hidroxilo, alquilo $C_{1-4,}$ oxo, halógeno, $-NR^8R^9$, alcoxi $C_{1-4,}$ -O-C alquilo$_{1-4}$, cicloalquilo C_{3-6}, -alquilo -C_{1-4}- cicloalquilo C_{3-6}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, un heterociclo C_{4-7} y un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más (p. *ej*., 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, alcoxi C_{1-4}, e hidroxilo, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-4,}$ hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^5 junto con los átomos intermedios pueden formar un anillo seleccionado de fenilo, carbociclo C_{4-6}, heterociclo C_{4-6} o un sistema de anillo con puente de 7 miembros que tiene opcionalmente 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo $C_{1-4,}$ halógeno o haloalquilo $C_{1-4;}$

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-5}, cicloalquilo C_{3-6}, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, un anillo espirocarbocíclico de 5 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno; en donde el alquilo C_{1-5} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-5}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y un sistema de anillo heterocíclico con puente de 5 a 8 miembros totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno; en donde el cicloalquilo C_{3-6} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; en donde el heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros, el anillo espirocarbocíclico de 5 a 10 miembros y el sistema de anillo espiroheterobicíclico de 5 a 10 miembros representado por R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c} seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} y oxo; y en donde dicho cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros representado por R^{6a} están

opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7;

cada R^7 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alquilo $C_{1-4;}$

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, -C(O)alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4}; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4}; y

—* representa una unión al enlazador L.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar un trastorno que responde a la modulación de la actividad de IRAK4 y/o la degradación de IRAK4 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 de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responde a la modulación de la actividad y/o la degradación de IRAK4. También se proporcionan compuestos descritos en el presente documento, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento de un trastorno que responde a la modulación de la actividad de IRAK4 y/o la degradación de IRAK4. 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 de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, así como a partir de las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 (FIG. 1) muestra el perfil farmacocinético del Compuesto 48 tras la dosificación de 5 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en perros Beagle macho.

La Figura 2 (FIG. 2) muestra el perfil farmacocinético del Compuesto 169 tras la dosificación de 5 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en perros Beagle macho.

La Figura 3 (FIG. 3) muestra la degradación de IRAK4 tas la administración de 10 mg/kg PO de vehículo, Compuesto 48 y Compuesto 169 en PBMC de perros Beagle macho.

La Figura 4 (FIG. 4) muestra el perfil farmacocinético del Compuesto 48 tras la dosificación de 5 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en monos cynomolgus macho.

La Figura 5 (FIG. 5) muestra el perfil farmacocinético del Compuesto 169 tras la dosificación de 5 mg/kg IV y 10 mg/kg PO en monos cynomolgus macho.

La Figura 6 (FIG. 6) muestra la degradación de IRAK4 tas la dosificación de 10 mg/kg PO de vehículo, Compuesto 48 y Compuesto 169 en PBMC de monos cynomolgus macho.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento, son capaces de activar la ubiquitinación selectiva de las proteínas IRAK4 a través de las vías de ubiquitina-proteosoma (UPP) y provocar la degradación de las proteínas IRAK4. En algunas modalidades, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el presente documento, pueden modular las actividades de IRAK4.

Los compuestos de la presente descripción, y sus formulaciones farmacéuticas, pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de condiciones y/o trastornos a través de la mediación de la función IRAK4 tales como, por ejemplo, enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, TBI (traumatismo craneoencefálico), CTE (encefalopatía traumática crónica), epilepsia, enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis múltiple (EM) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

I. DEFINICIONES

Los compuestos se describen mediante el uso de nomenclatura estándar. Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Los términos “un” y “una” no denotan una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. La enumeración de los rangos de valores tiene como único objetivo servir de método abreviado para referirse individualmente a cada uno de los valores comprendidos en el rango, salvo que se indique lo contrario en el presente documento, y cada uno de los valores se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Los valores extremos 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 salvo que se indique lo contrario en el presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de ejemplos, o de lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como"), pretende simplemente ilustrar mejor la descripción y no impone una limitación en el alcance de la descripción salvo que se afirme lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de

hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente 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, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo. De manera similar, la parte de alquilo (es decir, el resto alquilo) de un alcoxi o haloalquilo tiene la misma definición que la proporcionada anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de los sustituyentes halógenos como percloro o perfluoroalquilos).

Como se usa en el presente, el término "alcoxi" se refiere a un resto alquilo ramificado o no ramificado totalmente saturado unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo --O--alquilo C_{1-4} en donde el alquilo C_{1-4} es como se define en el presente). Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente de 1 a 4 carbonos, más preferiblemente alrededor de 1 a 2 carbonos.

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.

El término "sistema de anillos con puente", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos en donde dos átomos no adyacentes del anillo están conectados (con puente) 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 fusionados", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos que tiene dos estructuras de anillos que comparten dos átomos de anillos adyacentes. En una modalidad, un sistema de anillos fusionados tiene de 8 a 12 miembros de anillo.

El término "sistema de anillo espiro", tal como se usa en el presente documento, es un sistema de anillo que tiene dos estructuras de anillo que tienen un átomo de anillo en común. En una modalidad, los sistemas de anillo espiro tienen de 5 a 8 miembros de anillo.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos o espiro, parcial o totalmente saturados, de 3 a 7 átomos de carbono, 3 a 6 átomos de carbono o 5 a 7 átomos de carbono. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico totalmente saturado de 3 a 6 miembros (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

Como se usa en el presente documento, los términos "carbociclo" y "anillo carbocíclico" se refieren a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados (es decir, no aromáticos) de, por ejemplo, 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 3-6, 4-6, 5-7 o 7-10 átomos de carbono. Los carbociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopenentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y cicloheptatrienilo. Los carbociclos bicíclicos incluyen, entre otros, 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. Los carbociclos bicíclicos de 7 a 10 miembros incluyen, entre otros, 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 y decalinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "anillo carbocíclico con puente" se refiere a un resto cíclico conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del carbociclo (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo [3.2.1] octano).

Como se usa en el presente documento, el término "sistema de anillos bicíclicos fusionados" o "sistema de anillos carbobicíclicos fusionados" se refiere a un carbociclo conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del carbociclo. Los sistemas de anillos bicíclicos fusionados incluyen, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano y 2,3-dihidro-1H-indeno.

Como se usa en el presente documento, el término "anillo espirocarbocíclico" significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de anillos espirocarbocíclicos incluyen espiro[2.5]octano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[3.4]octano y similares.

“Halógeno” o “halo” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de halo. El grupo haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido el perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el grupo polihaloalquilo contiene hasta 9, u 8, o 7, o 6, o 5, o 4, o 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo,

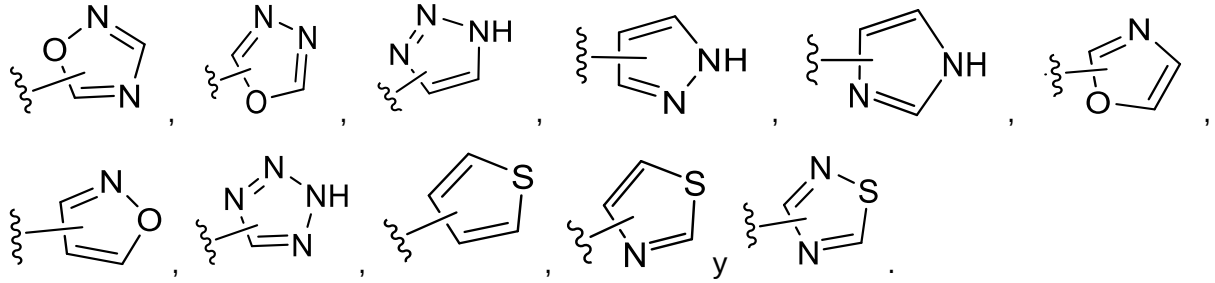
pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático 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 (por ejemplo, N(O)) o cuaternizarse, y S puede oxidarse opcionalmente a sulfóxido y sulfona.

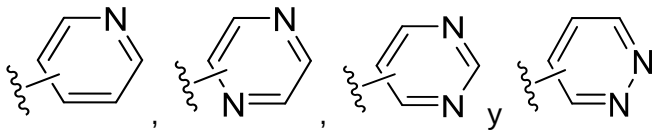
Los ejemplos de "heteroarilo de 5 o 6 miembros" o "heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros" incluyen, entre otros, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo y tiazolilo. En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de piridinilo, pirimidinilo, 2H-1,2,3-triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo y tienilo.

Los ejemplos de un heteroarilo de 5 miembros incluyen, entre otros, 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, entre otros, imidazoltiazolilo, imidazopiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indazolilo, 2H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, 2λ^2-isoindolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, purinilo, tienopiridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo. Ejemplos de heteroarilos bicíclicos de 9 a 10 miembros incluyen, entre otros, imidazopiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, 2H-indazolilo, indolilo, isoindolilo, 2 λ^2-isoindolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, purinilo, tienopiridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo.

En algunas modalidades, un heteroarilo de 5 miembros se selecciona de

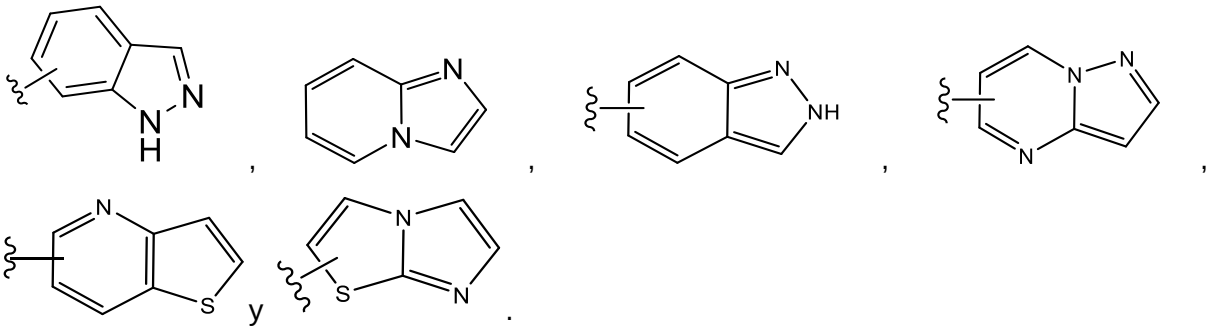


En algunas modalidades, un heteroarilo de 6 miembros se selecciona de



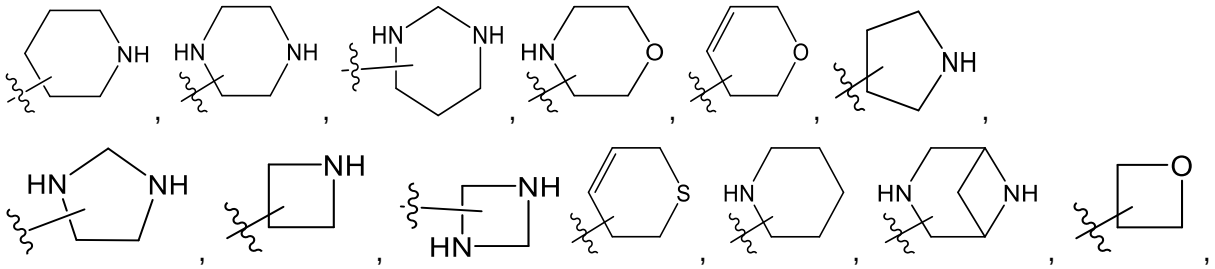
Ejemplos de heteroarilos de 9 a 10 miembros incluyen indolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinoxalinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo y 1,5-naftiridinilo. En algunas modalidades, un heteroarilo de 9 a 10 miembros se selecciona de pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isotiazolo[4,3-b]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,6-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo y 2H-indazolilo.

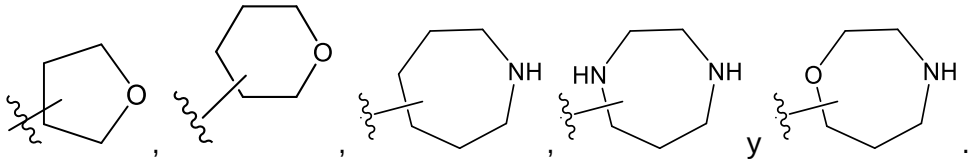
En algunas modalidades, un heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 8 a 9 miembros seleccionado entre:



El término "heterociclo" o "heterociclo monocíclico" se refiere a un anillo monocíclico que está parcial o totalmente saturado y contiene de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los heterociclos monocíclicos incluyen, entre otros, oxtanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo 1,1 dióxido, tetrahidrotiopirano 1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo.

En algunas modalidades, un heterociclo monocíclico se selecciona de:



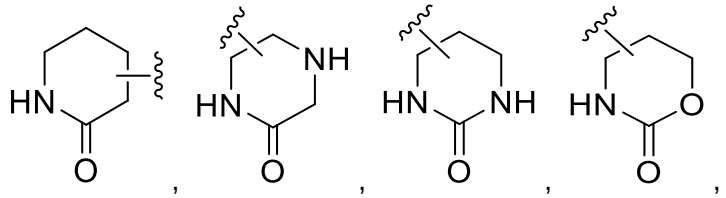


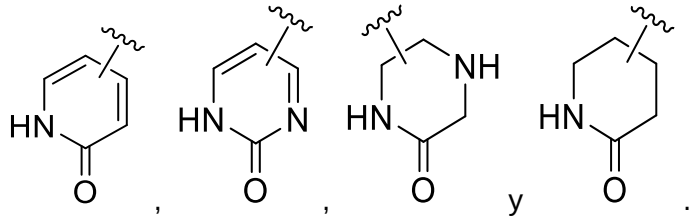
y .

El término "heterociclo bicíclico" se refiere a un anillo bicíclico que está parcial o totalmente saturado y contiene de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los heterociclos bicíclicos incluyen, entre otros, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano.

El término "heterociclo parcial o totalmente saturado" se refiere a un anillo no aromático que está parcial o totalmente saturado y puede existir como un anillo único, un anillo bicíclico (incluidos los anillos heterocíclicos fusionados) o un anillo espiro. Salvo que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos) seleccionados independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcial o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano y similares. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde un anillo heterocíclico está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidro benzotiazolilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7, 8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo).

En algunas modalidades, un heterociclo parcial o totalmente saturado se selecciona de:





y .

Como se usa en el presente, el término "sistema de anillo heterocíclico con puente" se refiere a un resto heterobicíclico de 5 a 10 miembros conectado en dos átomos de anillo no adyacentes del heterociclo que contiene al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno,

azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro un sistema de anillo cíclico de 5 a 10 miembros. Los ejemplos del "sistema de anillo heterocíclico con puente" incluyen, entre otros, 2-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[4.1.0] heptano, 2-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 8-oxabiciclo[3.2.1]octano y 2,6-dioxabiciclo[3.2.1]octano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sistema de anillos heterobicíclicos fusionados" se refiere a dos sistemas de anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes y al menos uno de los anillos que contiene un átomo de anillo que es un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Ejemplos de sistemas de anillos heterobicíclicos fusionados incluyen, entre otros, 1,3-dihidroisobenzofurano, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentano, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano, isocromano, 4,5,6,7-tetrahidro -3H-imidazo[4,5-c]piridina, 8-azabiciclo [3.2.1]octan-3-ol, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2 -a]pirazina, 3,8 diazabiciclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano, 7-oxabiciclo [2.2.1]heptano, 1H-pirazol, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina, 3-oxabiciclo [3.1.0]hexano, o 3-azabiciclo[3.1.0]hexano. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde un anillo heterocíclico está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo, 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina y similares. En algunas modalidades, "sistema de anillo heterobicíclico fusionado" se refiere a heteroarilo bicíclico fusionado.

En algunas modalidades, el término "sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 7 a 10 miembros" se limita a un heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros, tal como pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirazolo[1,5-a]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, isotiazolo[4,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, imidazo[1,2-b]piridazina, tieno[2,3-b]pirazina, 1H-benzo[d]imidazol, benzo[d]tiazol, 1,6-naftiridina y 1,5-naftiridina.

Como se usa en el presente documento, el término "sistema de anillo espiroheterobicíclico" significa un sistema de dos anillos en donde ambos anillos comparten un átomo común. Los ejemplos de sistemas de anillos espiroheterobicíclicos incluyen oxaespiro[2.4]heptanilo, 5-oxaespiro[2.4]heptanilo, 4-oxaespiro[2.4]heptano, 4-oxaespiro[2.5]octanilo, 6-oxaespiro[2.5]octanilo, oxaespiro[2.5]octanilo, oxaespiro[3.4]octanilo, oxaespiro[biciclo[2.1.1]hexan-2,3'-oxetan]-1-il, oxaespiro[biciclo[3.2.0]heptan-6,1'-ciclobutan]-7-il,

2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, -oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,.2.6-diazaespiro[3.3]heptano, 3-azaespiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo, 7-azaespiro[3,5]nonano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 8-azaespiro[4,5]decano, 1,6-diazaespiro[3,3]heptano, 5-azaespiro[2,5]octano, 4,7-diazaespiro[2.5]octano, 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano, 3-azaespiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

El término “oxo” (=O) se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un átomo de carbono o azufre por un doble enlace. Los ejemplos incluyen grupos carbonilo, sulfinilo o sulfonilo (--C(O)--, --S(O)-- o --$S(O)_2$--) tales como una cetona, aldehído o parte de un grupo ácido, éster, amida, lactona o lactama y similares.

Tal como se usa en la presente, cuando un grupo/variable (por ejemplo, L, Z1, Z2, etc.) se define como “unión”, significa que los dos restos unidos al grupo/variable están conectados directamente entre sí. Por ejemplo, cuando L en la Fórmula (A) es una unión, significa que el resto de IRAK y el resto de DSM están conectados directamente.

IRAK—L—DSM (A).

Como se usa en el presente, la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. Los sustituyentes específicos se describen en las definiciones y en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. Salvo que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o uno diferente en cada posición.

Salvo que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente descripción" se refiere a los compuestos de la fórmula (A), así como a todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio) y restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, entonces también se incluyen sales, en particular, sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos e intermedios descritos en el presente documento pueden aislarse y usarse como el compuesto en sí mismo. Alternativamente, cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, el compuesto o intermedio puede aislarse y usarse como su sal correspondiente. Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de base de un compuesto de la descripción. Las

"sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta descripción y, que normalmente no son indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente descripción son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales se pueden sintetizar por métodos químicos convencionales a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad

estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea factible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos deuterados en los que una o más posiciones ocupadas por hidrógeno pueden incluir un enriquecimiento en 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 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 marcados con isótopos de fórmula (A) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar de reactivos no marcados empleados previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la descripción incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente descripción pueden contener centros quirales y, como tales, pueden existir en diferentes formas estereoisómeras. Como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente descripción. Se entiende que se puede unir un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la descripción incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla

"racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica, cuando corresponda. Cuando se designa la estereoquímica para los compuestos de la presente descripción, se designa un único estereoisómero con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales mediante el uso del sistema RS convencional (por ejemplo, (1S,2S)); un estereoisómero único con configuración relativa conocida pero configuración absoluta desconocida se designa con estrellas (por ejemplo, (1R*,2R*)); y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS,2RS) como mezcla racémica de (1R,2R) y (1S,2S); (1RS,2SR) como mezcla racémica de (1R,2S) y (1S, 2R)).

Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que hacen girar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Alternativamente, los compuestos resueltos se pueden definir por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes a través de HPLC quiral.

Algunos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Salvo que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos de la presente descripción incluyan todos los estereoisómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los estereoisómeros (R-) y (S-) ópticamente activos se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales (por ejemplo, separados en columnas de cromatografía HPLC o SFC quirales, como CHIRALPAK^{RTM} y CHIRALCEL ^{RTM} disponibles de DAICEL Corp. mediante el uso del disolvente o mezcla de disolventes apropiados para lograr una buena separación). Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede encontrarse en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se usa en el presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico..

Como se usa en el presente, un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un animal humano o no humano. El término incluye mamíferos tales como humanos.

Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En determinadas modalidades, el sujeto es un primate. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia, composición o forma de dosificación debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que componen una formulación y/o el mamífero que se trata con ellos.

Como se usa en el presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere al manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción para prevenir la aparición de síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en el presente, el término "apoplejía" tiene el significado normalmente aceptado en la técnica. El término puede referirse en términos generales al desarrollo de déficits neurológicos asociados con el flujo sanguíneo deteriorado, independientemente de la causa. Las posibles causas incluyen, entre otras, trombosis, hemorragia y embolia. El término "accidente cerebrovascular isquémico" se refiere más específicamente a un tipo de accidente cerebrovascular que tiene una extensión limitada y es causado por un bloqueo del flujo sanguíneo.

Como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

Como se usa en el presente, el término "coadministrar" se refiere a la presencia de dos agentes activos en la sangre de un individuo. Los agentes activos que se administran conjuntamente se pueden administrar de forma concurrente o secuencial.

El término "politerapia" o "en combinación con" o "combinación farmacéutica" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la coadministración en múltiples o en recipientes separados (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir a la dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico que se administre antes, simultánea o secuencialmente entre sí sin límites de tiempo específicos. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

II. COMPUESTOS DE LA DESCRIPCIÓN

Los compuestos de la presente descripción comprenden un resto de señalización de degradación (DSM) que se puede unir a una ligasa E3 (*por ejemplo*, la proteína cereblon), un resto diana o de unión de IRAK y, opcionalmente, un enlazador que une covalentemente el DSM al resto diana o de unión.

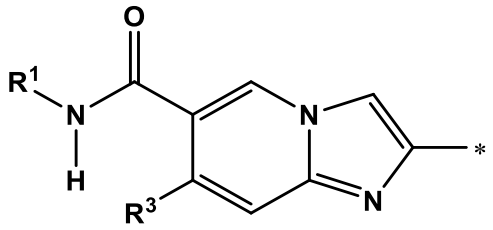
En una primera modalidad, el compuesto de la presente descripción es un compuesto de Fórmula (A):

IRAK—L—DSM (A) ,

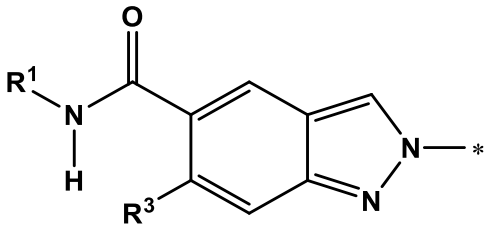
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las partes de IRAK, L y DSM en la Fórmula (A) como se describe en el primer aspecto anterior. En algunas modalidades, las partes de DSM, IRAK y enlazador en la Fórmula (A) son como se describen a continuación.

A. RESTO DIANA O DE UNIÓN A IRAK4

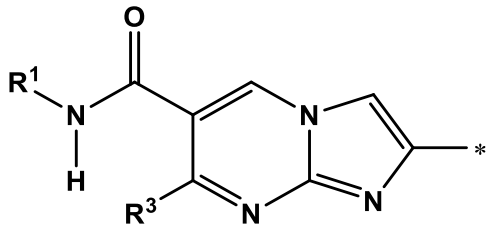
En una segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la Fórmula (IA) o (IB):



(IA)



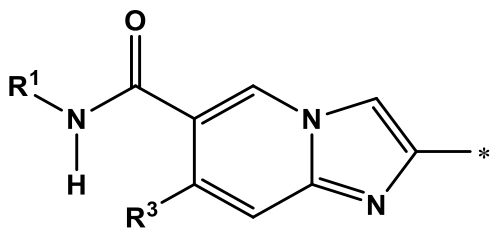
(IB) ,



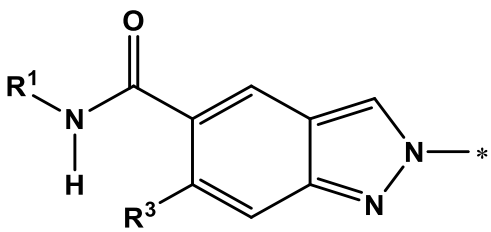
(IC),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera modalidad.

En una tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la fórmula (IA) o (IB):



(IA)



(IB) ,

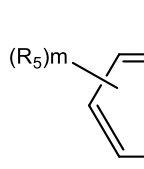
o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y las definiciones para las variables son tal como se definieron en la primera modalidad.

En una cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5; heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5; heterociclo de 5 o 6 miembros parcial o totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5; y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

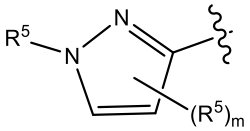
En una quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5; pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5; piridina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; piridona opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; y pirazolo[1,5-*a*]pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5; pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5; piridina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; y pirazolo[1,5-*a*]pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

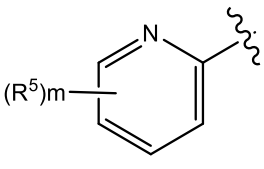
En una séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:



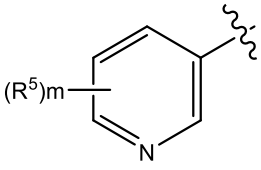
(C1),



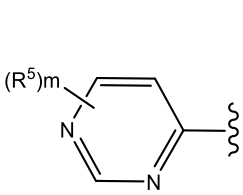
(C2),

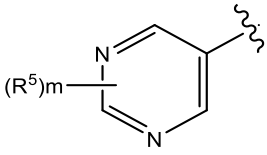


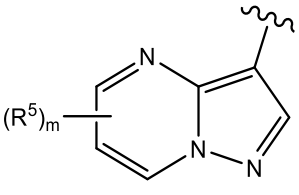
(C3),



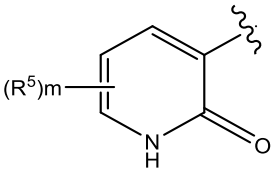
(C4),


(C5)


(C6)


(C7)

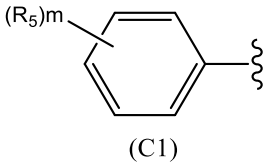
o

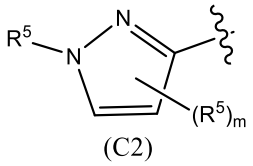

(C8)

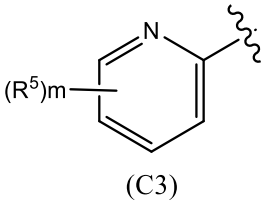
;

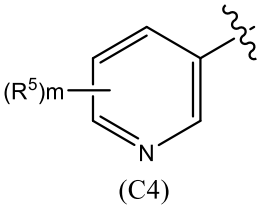
en donde m es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

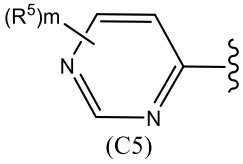
En una octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

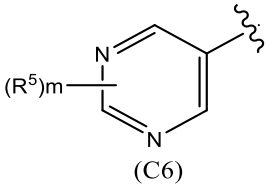

(C1)


(C2)

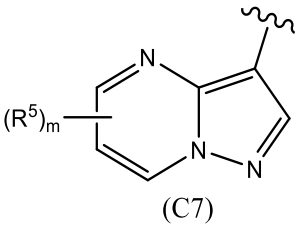

(C3)


(C4)


(C5)

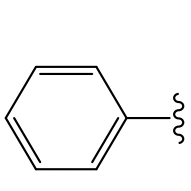

(C6)

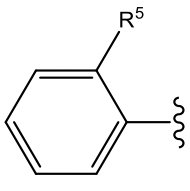
o

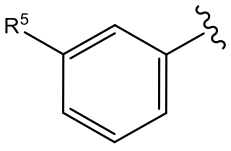

(C7)

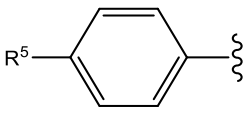
en donde m es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

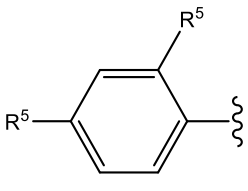
En una novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

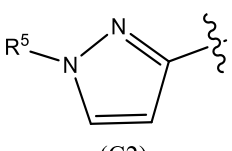

(C1a)

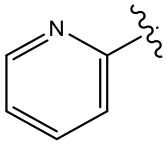

(C1b)

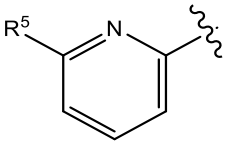

(C1c)

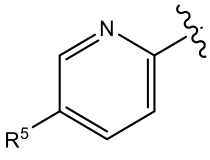

(C1d)

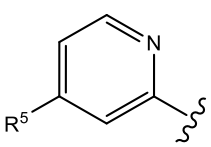

(C1e)

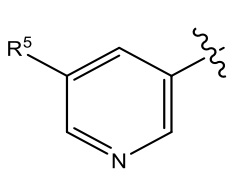
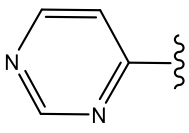
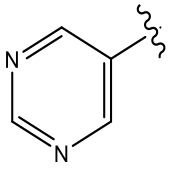
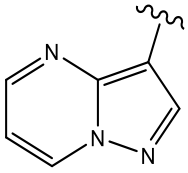
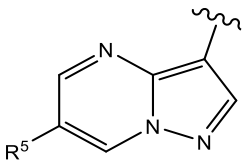

(C2)

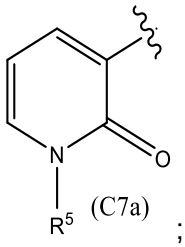

(C3a)


(C3b)


(C3c)

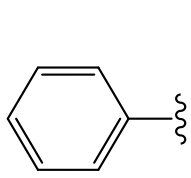
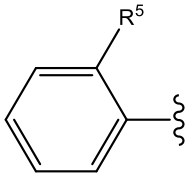
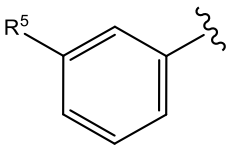
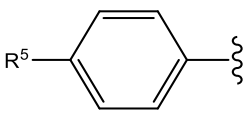
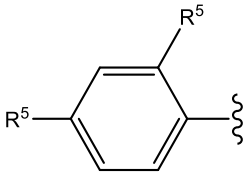

(C3d)

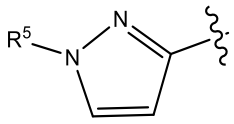
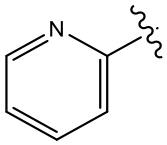
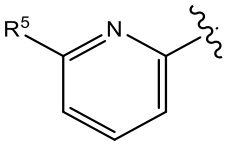
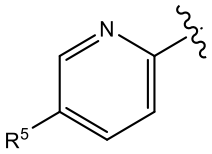
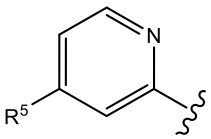

(C4a) ,

(C5a) ,

(C6a) ,

(C7a) ,

(C7b) o

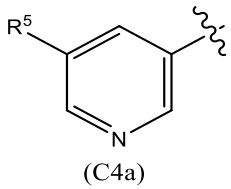
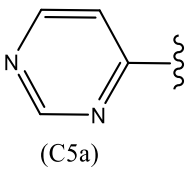
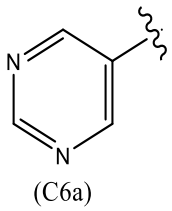
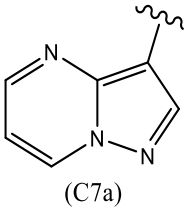
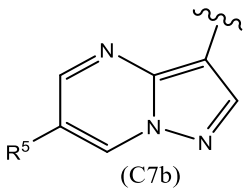

(C7a) ;

y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una décima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por uno de Fórmula (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

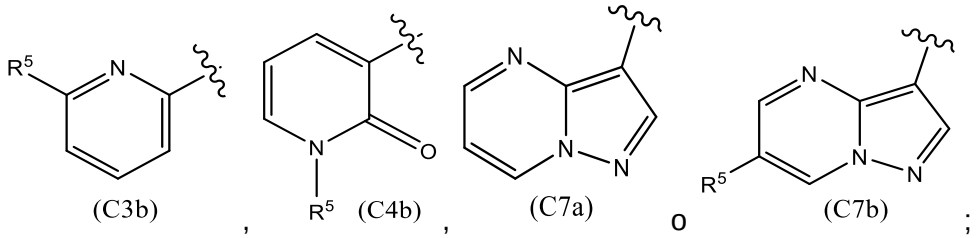

(C1a) ,

(C1b) ,

(C1c) ,

(C1d) ,

(C1e) ,


(C2) ,

(C3a) ,

(C3b) ,

(C3c) ,

(C3d) ,


(C4a) ,

(C5a) ,

(C6a) ,

(C7a) o

(C7b) ;

y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

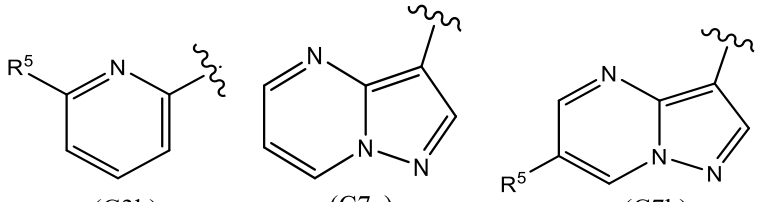
En una decimoprimera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:



(C3b) , (C4b) , (C7a) o (C7b) ;

y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una decimosegunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

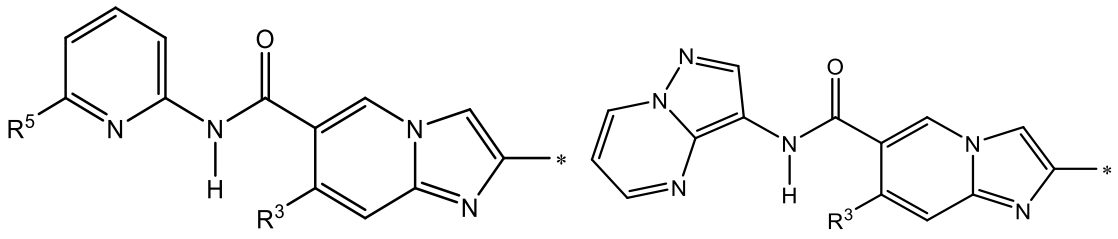


(C3b) , (C7a) o (C7b) ;

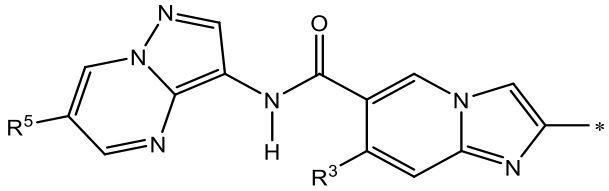
y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda o tercera modalidad.

En una decimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB) o (IC) en donde R^2 es hidrógeno; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera o decimosegunda modalidad.

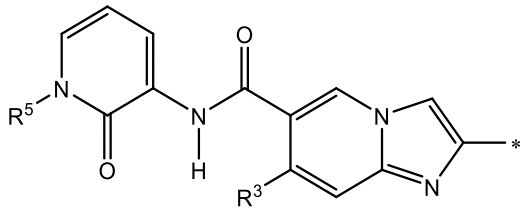
En una decimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



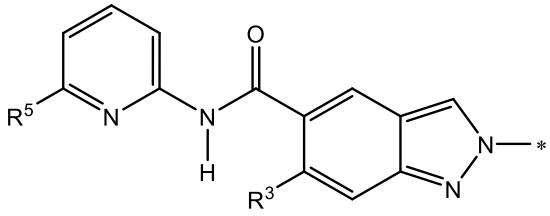
(IA-1), (IA-2),



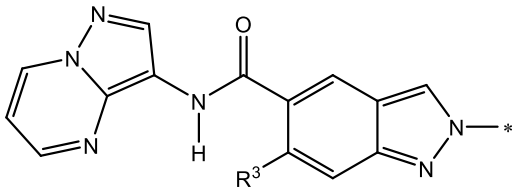
(IA-3),



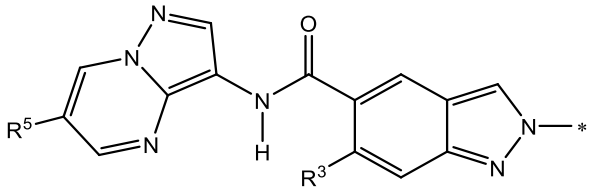
(IA-4),



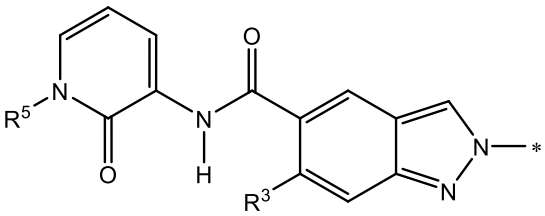
(IB-1),



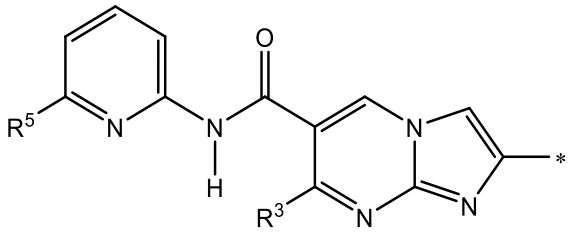
(IB-2),



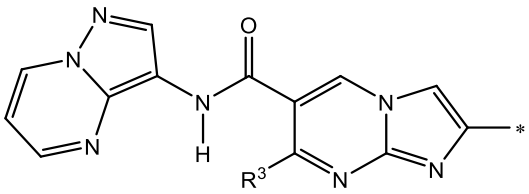
(IB-3),



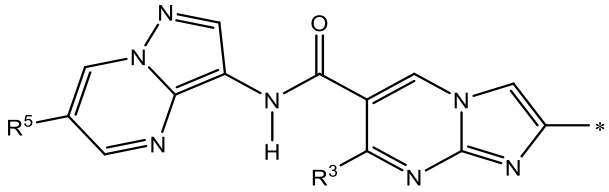
(IB-4),



(IC-1),

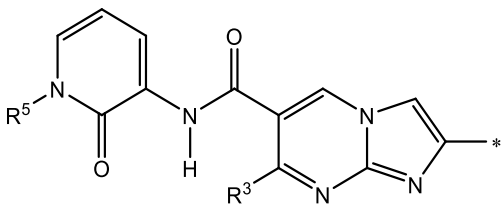


(IC-2),



(IC-3),

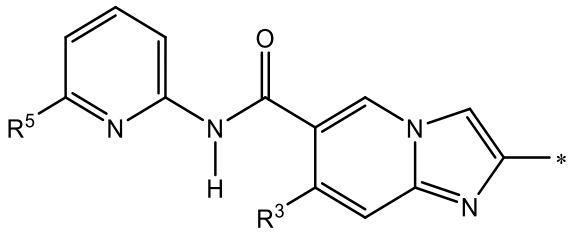
o



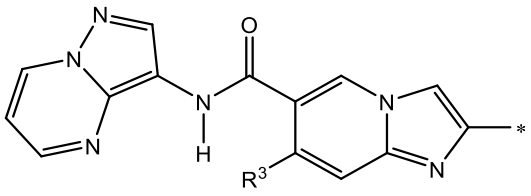
(IC-4);

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

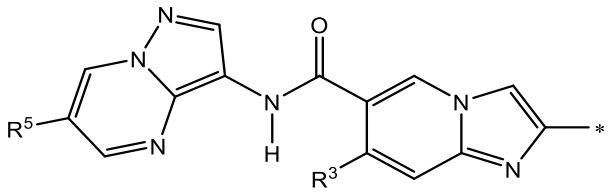
En una decimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



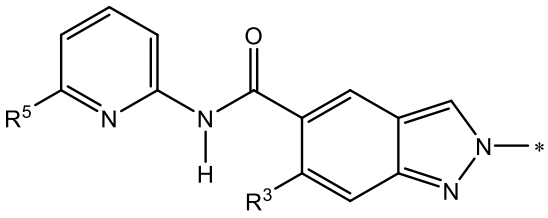
(IA-1),



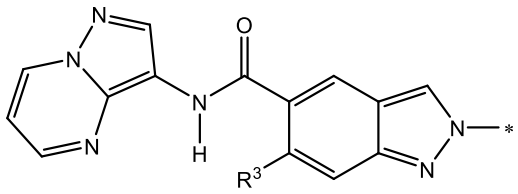
(IA-2),



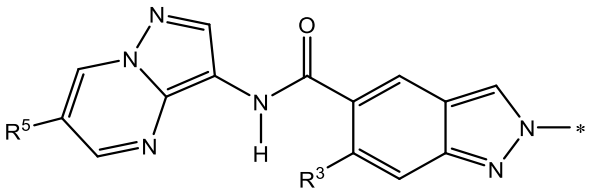
(IA-3),



(IB-1),



(IB-2) o



(IB-3) ;

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

En una decimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4), en donde R^3 es alquilo C_{1-4} o $–OR^6$, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y R^6 es alquilo C_{1-5}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta modalidad.

En una decimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4) en donde R^3 es $-CF_3$ o $-O–CH(CH_3)_2$; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta modalidad.

En una decimoctava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4) en donde R^3 es $-O–CH(CH_3)_2$; y las definiciones

para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava , novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta modalidad.

En una decimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4) en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4}, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4}, en donde dicho cicloalquilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 halo; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima o decimoctava modalidad.

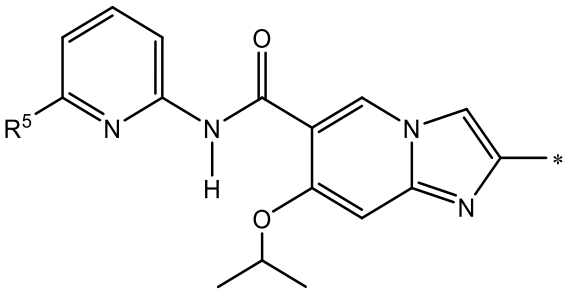
En una vigésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4) en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4}, halógeno y haloalquilo C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima o decimoctava modalidad.

En una vigesimoprimera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4), en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de $–CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, F, ciclopropilo y 

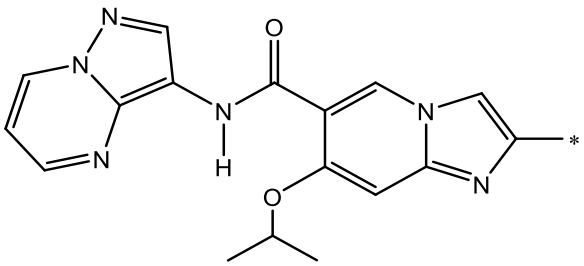
; y las definiciones para las otras variables son tal como se definieron en la decimonovena o vigésima modalidad.

En una vigesimosegunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) o (IC-4), en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de $–CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y F; y las definiciones para las otras variables son tal como se definieron en la decimonovena o vigésima modalidad.

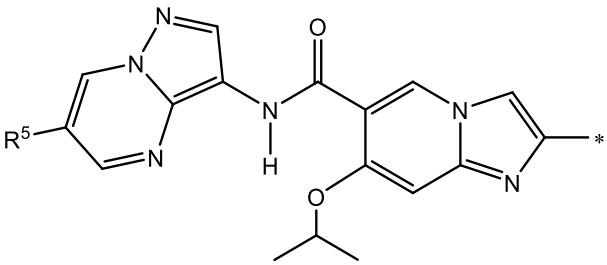
En una vigesimotercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



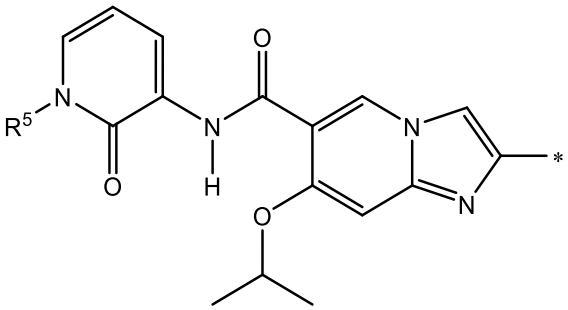
(IA-1a),



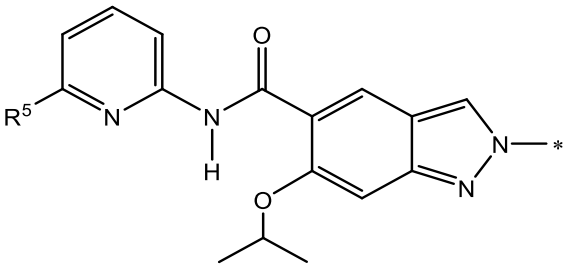
(IA-2a) ,



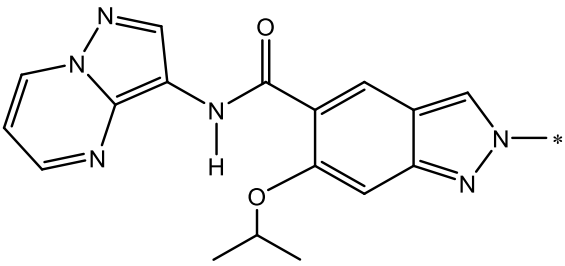
(IA-3a) ,



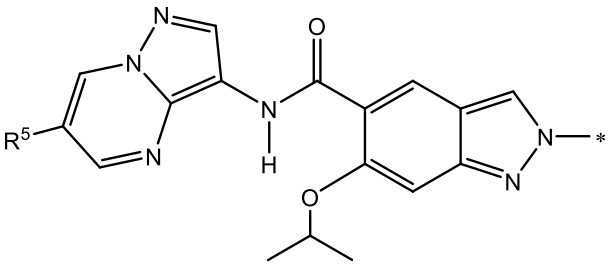
(IA-4a),



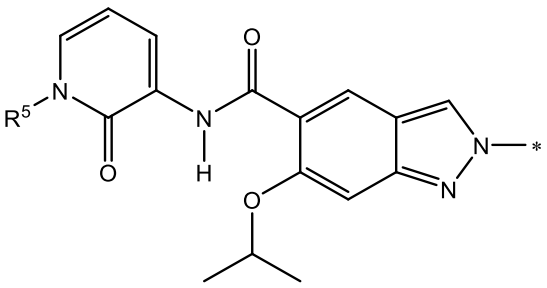
(IB-1a) ,



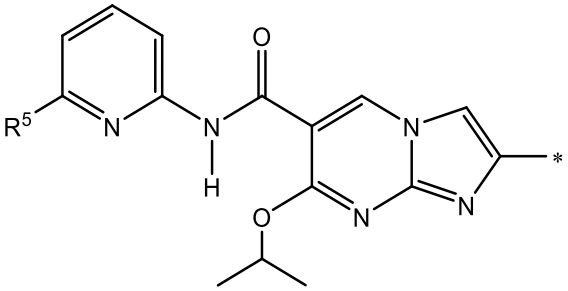
(IB-2a),



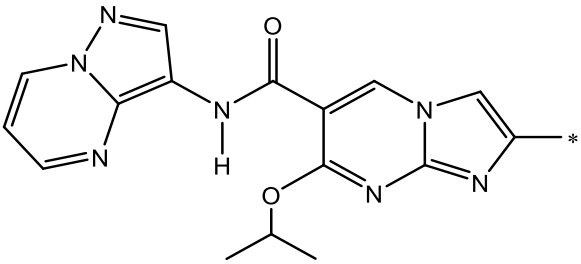
(IB-3a) ,



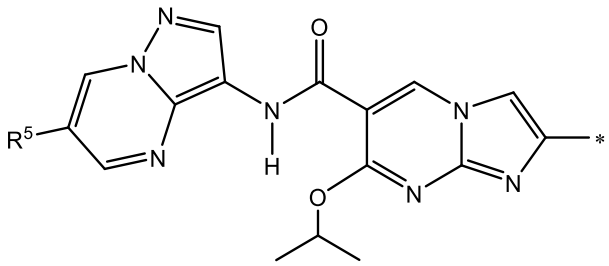
(IB-4a),

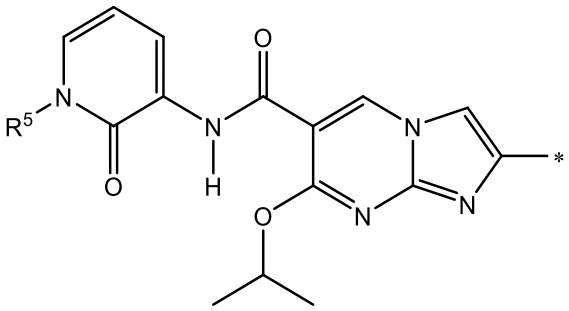


(IC-1a),



(IC-2a) ,

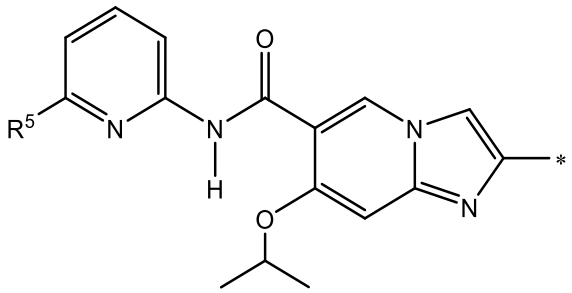


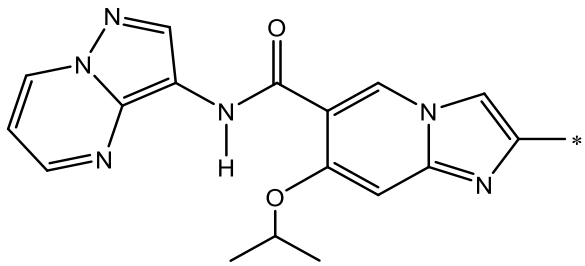


(IC-3a) , (IC-4a),

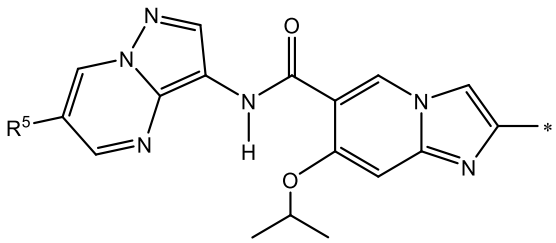
en donde R^5 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-4}, y en donde dicho cicloalquilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 halo; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera modalidad.

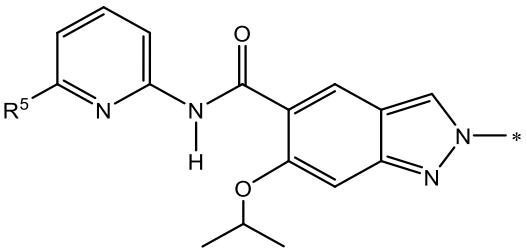
En una vigesimocuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



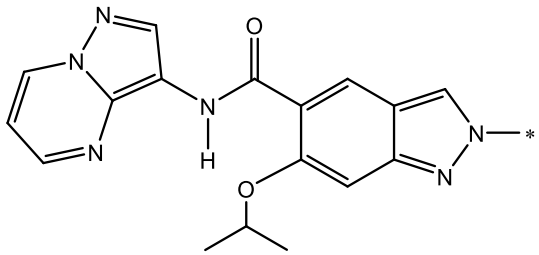


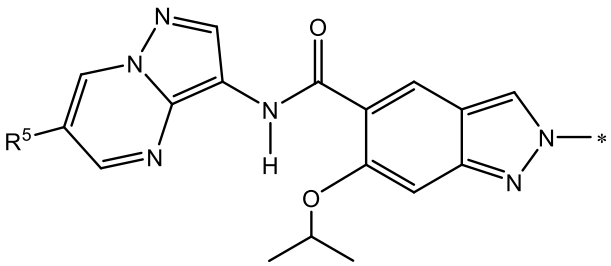
(IA-1a), (IA-2a) ,





(IA-3a) , (IB-1a),

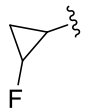




(IB-2a) o (IB-3a),

en donde R^5 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo $C_{1-3;}$ y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera modalidad.

En una vigesimoquinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula

(A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (IA-1a), (IA-2a), (IA -3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a) o (IC-4a), en donde R^5 es CH_3, CHF_2, CF_3, ciclopropilo o  ; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimotercera o vigesimocuarta modalidad.

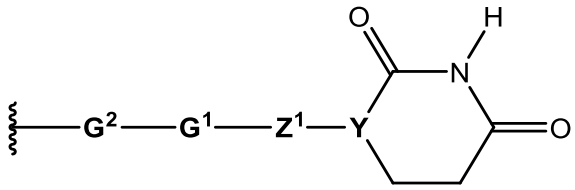
En una vigesimosexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las fórmulas (IA-1a), (IA-2a), (IA-3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a) o (IC-4a), en donde R^5 es CH_3, CHF_2 o CF_3; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimotercera o vigesimocuarta 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 este puede ser un resto adecuado que se une a una ligasa de ubiquitina E3 (*por ejemplo*, la proteína cereblon), por ejemplo, un degron o resto diana o de unión de una ligasa de ubiquitina E3 descrita 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 diana o de unión de una ligasa de ubiquitina E3 que se pueden 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 enseñanzas

completas de las publicaciones PCT mencionadas anteriormente se incorporan al presente mediante referencia.

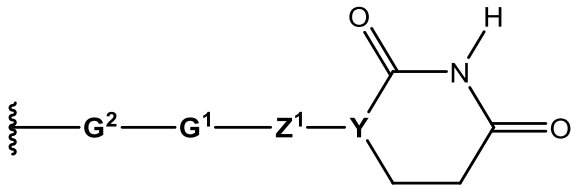
En una vigesimoséptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D):



(D) ,

en donde ⦚— representa una unión con el enlazador L; Y es CR^{D1} o N; Z^1 se selecciona de la unión, $-NR^{D2}$-, -O- y $-CH_2$-; G^1 se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D3}; G^2 se selecciona de Het_1, ∗-NR^{D4}–cicloalquilo C_{4-6}– ⁑ , ∗-NR^{D4}-Het_1- ⁑ , ∗-NR^{D4}–Het_1–alquilo C_{1-4}– ⁑ , ∗–alquilo C_{1-4}–C(R^{D1})=Het_1– ⁑ , ∗-C(O)–alquilo C_{1-4}-Het_1- ⁑ , ∗-Het_1-alquilo C_{1-6}- ⁑ , ∗-Het_1-O- ⁑ , ∗-C(O)– alquilo C_{1-4}-Het_1-C(O)- ⁑ , ∗-C(O)– Het_1-C(O)- ⁑ , ∗-C(O)-fenil-alquilo C_{1-4}-NHC(O)- ⁑ , ∗-C(O)–alquilo C_{1-6}-NR^{D4}- ⁑ , *-NR^{D4}-cicloalquilo-**, ∗-O-Het_1- ⁑ o ∗-NR^{D4}-alquilo C_{1-4}-Het_1- ⁑ ; en donde ∗ –representa una unión con el enlazador L y ⁑ –representa un enlace con G^1; Het_1 es un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D5}; R^{D1} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} o halógeno; R^{D2} es H o alquilo C_{1-3}; R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}; R^{D4} es H o alquilo C_{1-3}; y R^{D5} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, 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 de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D):



(D) ,

en donde ⦚— representa una unión con el enlazador L; Y es CR^{D1} o N; Z^1 se selecciona de una unión, -NR^{D2}-, -O- y -CH_2-; G^1se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D3}; G^2 se selecciona de Het_1, ∗-NR^{D4}-Het_1-⁑, ∗-NR^{D4}–Het_1–alquilo C_{1-4}-⁑, ∗–alquilo C_{1-4}–$C(R^{D1})$=Het_1–⁑, ∗-C(O)–alquilo C_{1-4}-Het_1-⁑, ∗-Het_1-alquilo C_{1-6}-⁑, ∗-Het_1-O-⁑, ∗-C(O)–alquilo C_{1-4}-Het_1-C(O)-⁑, ∗-C(O)–Het_1-C(O)-⁑, ∗-C(O)-fenil-alquilo C_{1-4}-NHC(O)-⁑; en donde ∗− representa una unión con el enlazador L, y ⁑− representa una unión con G^1; Het_1 es un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D5}; R^{D1} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} o halógeno; R^{D2} es H o alquilo C_{1-3}; R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}; R^{D4} es H o alquilo C_{1-3}; y R^{D5} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava o vigesimonovena modalidad.

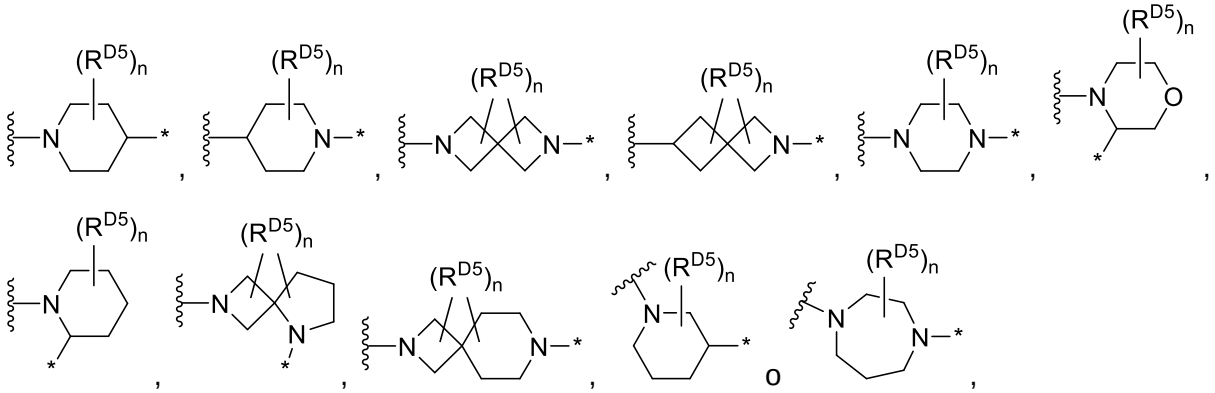
En una vigesimonovena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), en donde Het_1 es un heterociclo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o un heterociclo espirobicíclico saturado de 7 a 8 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D5}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima o vigesimoctava modalidad.

En una trigésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D) en donde Het_1 es piperidina, piperazina, 1,4-diazepano, morfolina,

2-azaespiro[3.3]heptano, 2.5-diazaespiro[3.4]octano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D5}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima o vigesimoctava modalidad.

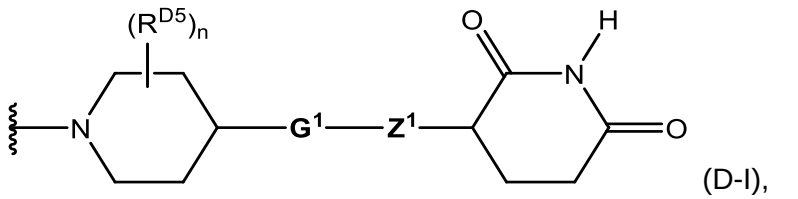
En una trigésima primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D) en donde Het_1 es piperidina, piperazina, 2-azaespiro[3.3]heptano o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada una de los cuales está opcionalmente sustituida con 1 o 2 R^{D5}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima o vigesimoctava modalidad.

En una trigésima segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), en donde Het_1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

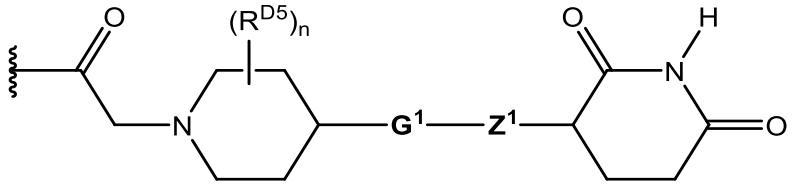


en donde n es 0, 1 o 2, ⧙— representa una unión directa o indirecta al enlazador L, y —∗ representa una unión directa o indirecta a G^1 y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la trigésima modalidad.

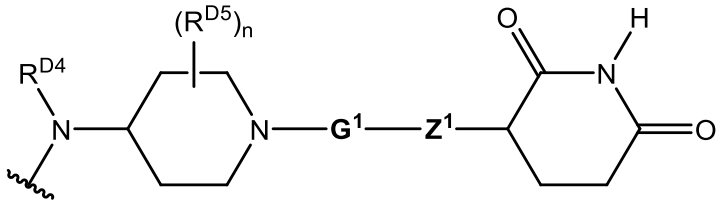
En una trigésima primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V):



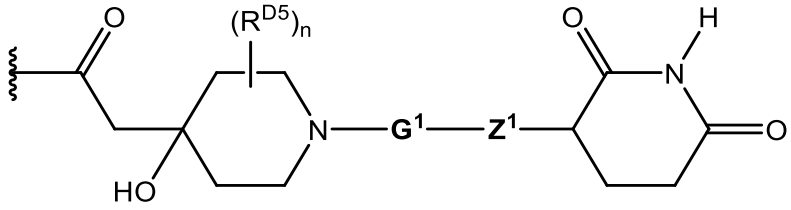
(D-I),



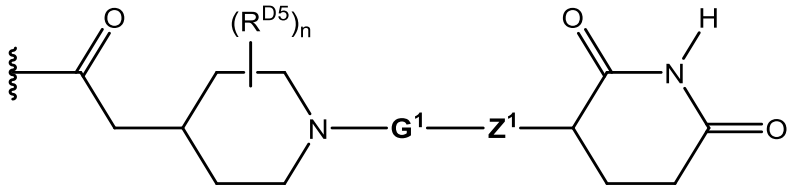
(D-II),



(D-III),



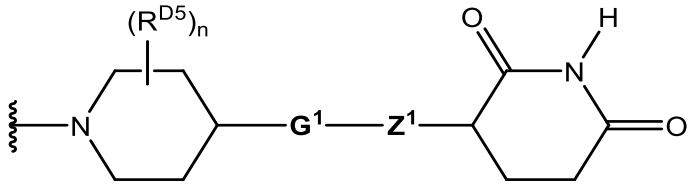
(D-IV) o



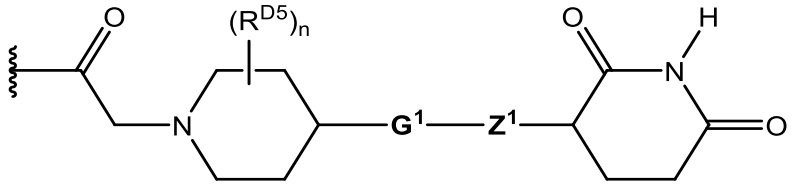
(D-V),

en donde ⦚— representa una unión con el enlazador L; Z^1 se selecciona de la unión, -NR^{D2}- y -O-; G^1 se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D3}; R^{D2} es alquilo C_{1-3}; R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno y alquilo C_{1-4}; R^{D4} es alquilo C_{1-3}; R^{D5} es halógeno; y n es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera o trigésima segunda modalidad.

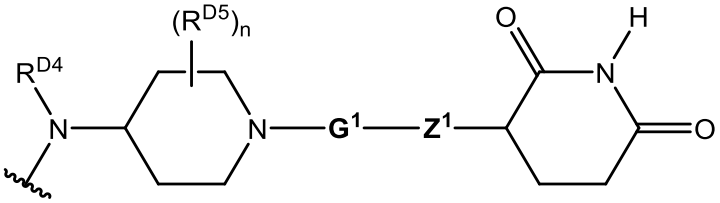
En una trigésima cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) o (D-IV):



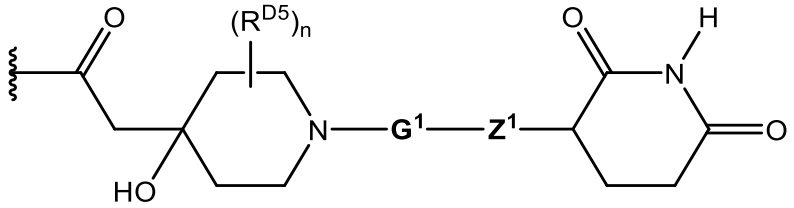
(D-I),



(D-II),



(D-III),



(D-IV),

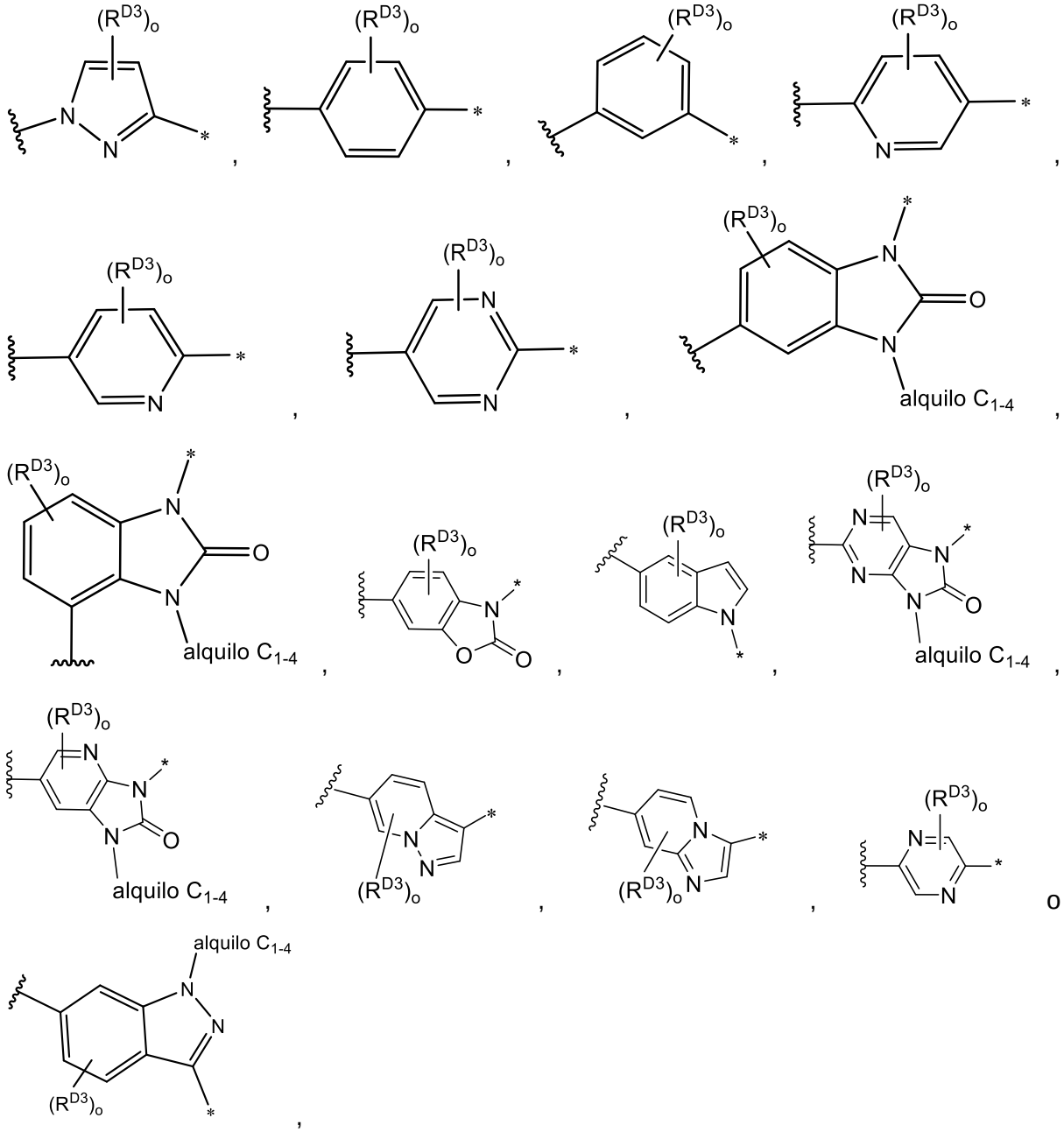
en donde ⧙— representa una unión con el enlazador L; Z^1 se selecciona de la unión, -NR^{D2}- y -O-; G^1 se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G^1 están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{D3}; R^{D2} es alquilo C_{1-3}; R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno y alquilo C_{1-4}; R^{D4} es alquilo C_{1-3}; R^{D5} es halógeno; y n es 0, 1 o 2; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera o trigésima segunda modalidad.

En una trigésima quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V), en donde G^1 se selecciona de fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, pirazinilo, indazolilo e indolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D3}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidad.

En una trigésimo sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula

(A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (DI), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V), en donde G^1 se selecciona de fenilo, pirazol, piridinilo y pirimidinilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, indazoil, indolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{D3}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la modalidad decimoséptima, decimoctava, decimonovena o vigésima.

En una trigésima séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde G^1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

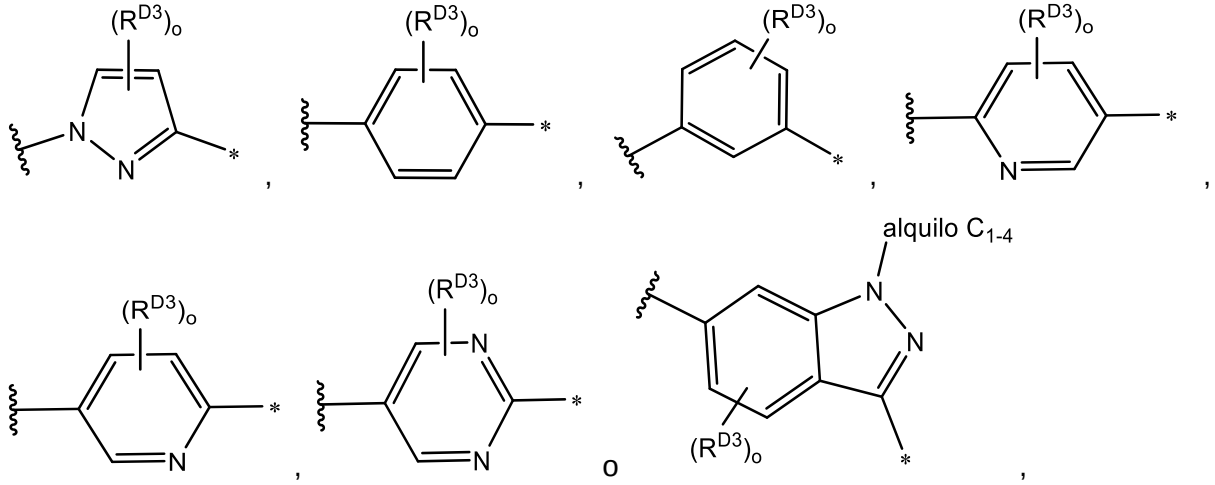


en donde o es 0, 1 o 2, ⦚— representa una unión con G^2, y —* representa una unión con Z^1;

y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidad.

En una trigésima octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), o (D-V), en donde G^1 es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el arilo de 6 a 10 miembros y el heteroarilo de 5 a 10 miembros representados por G^1 están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{D3}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidades.

En una trigésima novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde G^1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



en donde o es 0, 1 o 2, ⦚— representa una unión con G^2, y —* representa una unión con Z^1; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera o trigésima cuarta modalidad.

En una cuadragésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde R^{D1} es H, $-CH_3$ o F; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera,

vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava o trigésima novena modalidad.

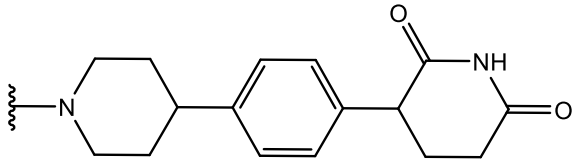
En una cuadragésima primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde R^{D2} es H; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena o cuadragésima modalidad.

En una cuadragésima segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, Cl, F y $-CH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima o cuadragésima primera modalidad.

En una cuadragésima tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde R^{D4} es $–CH_3$; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima,

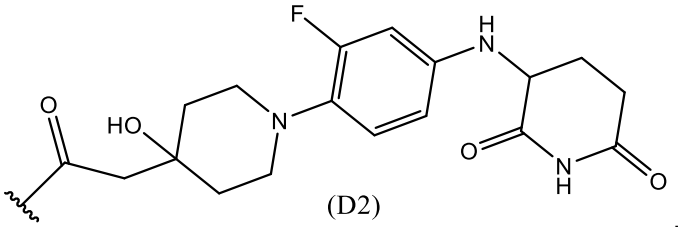
cuadragésima primera o cuadragésima segunda modalidad.

En una cuadragésima cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V) en donde, en cada caso, R^{D5} es independientemente F u OH; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda o cuadragésima tercera modalidad. En una cuadragésima quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, DSM representa cualquiera de los siguientes unidos a L:



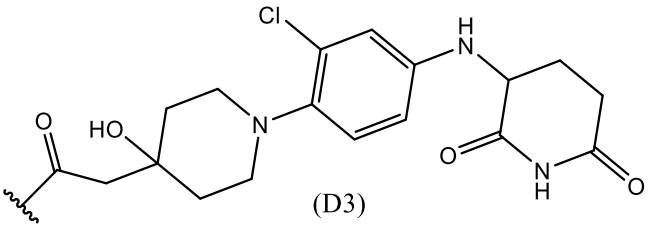
(D1)

,



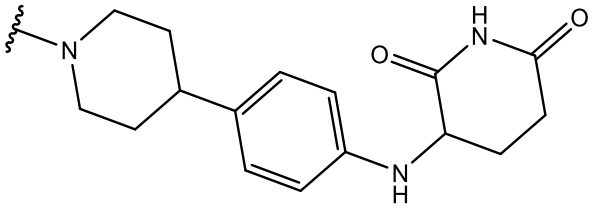
(D2)

,



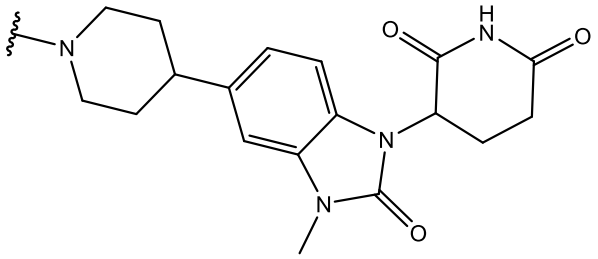
(D3)

,



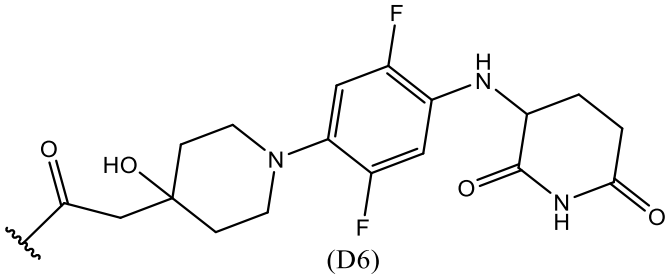
(D4)

,



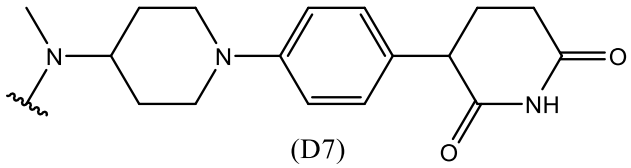
(D5)

,



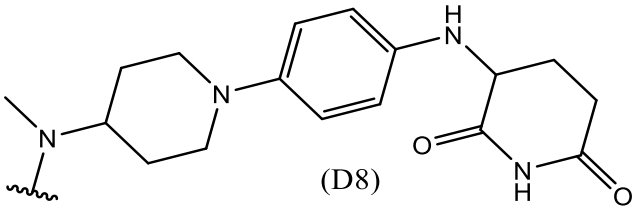
(D6)

,



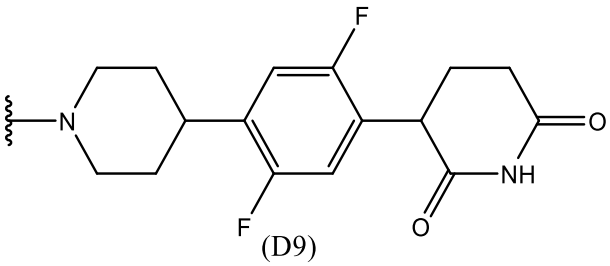
(D7)

,



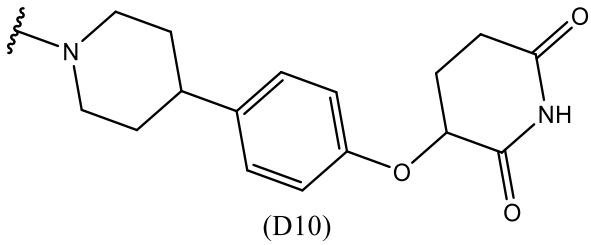
(D8)

,



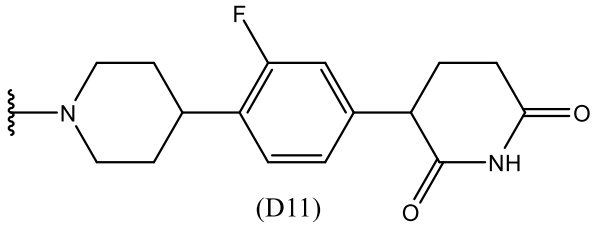
(D9)

,

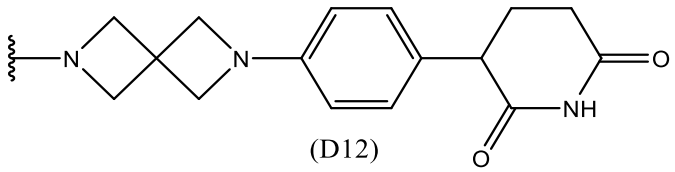


(D10)

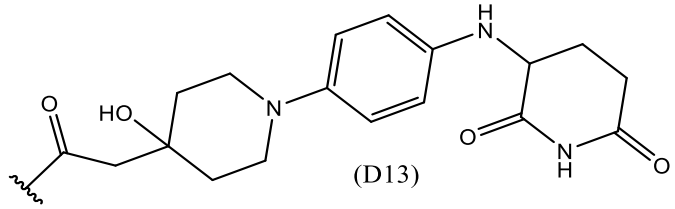
,



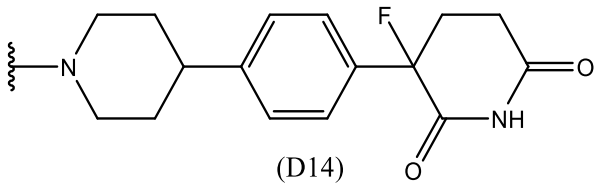
(D11) ,



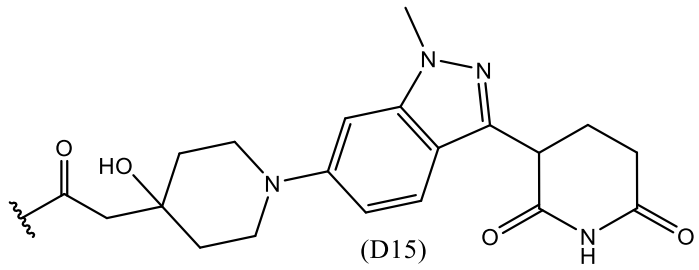
(D12) ,



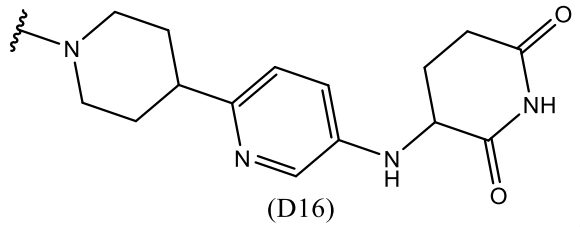
(D13) ,



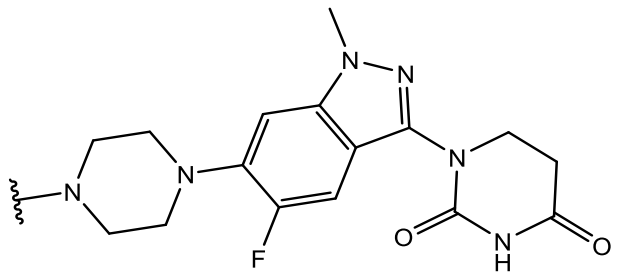
(D14) ,



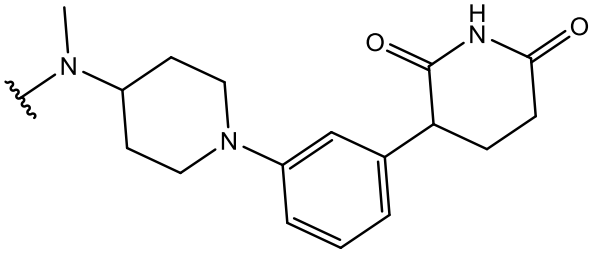
(D15) ,



(D16) ,

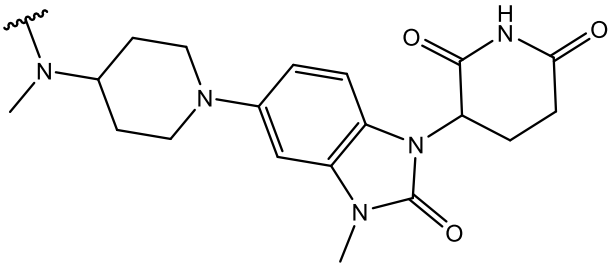


(D17) ,



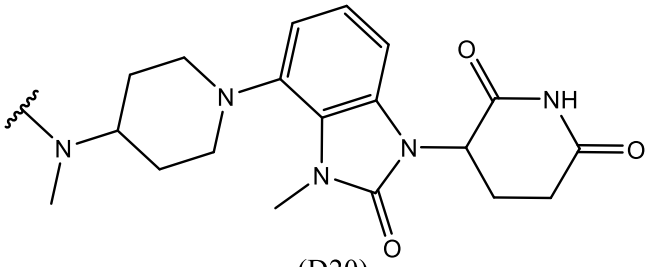
(D18)

,



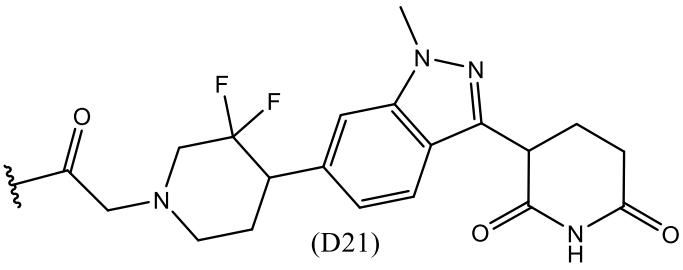
(D19)

,



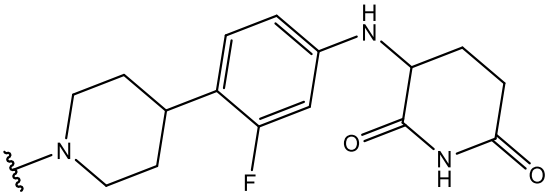
(D20)

,



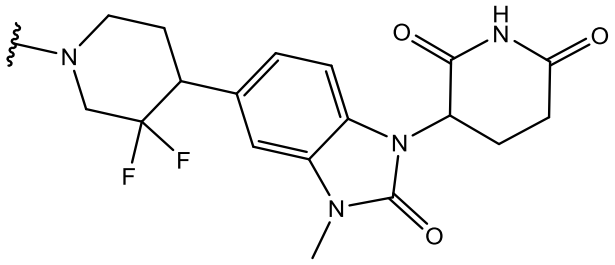
(D21)

,



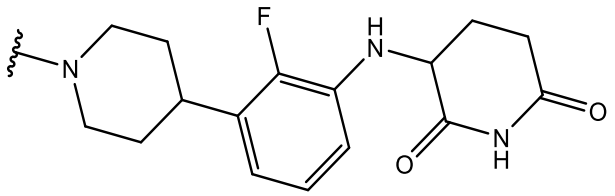
(D22)

,



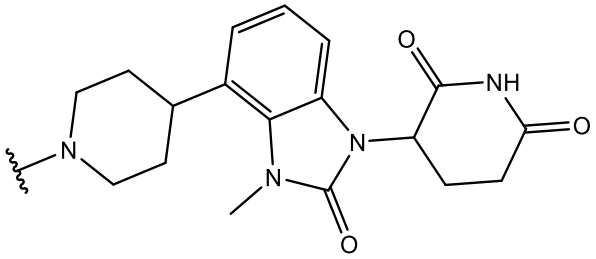
(D23)

,



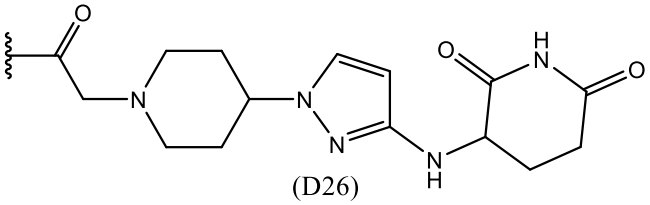
(D24)

,



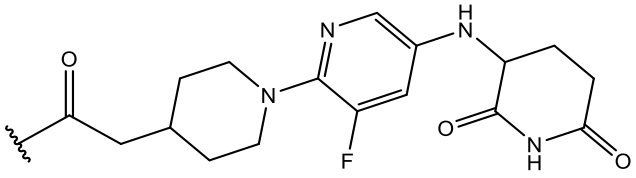
(D25)

,



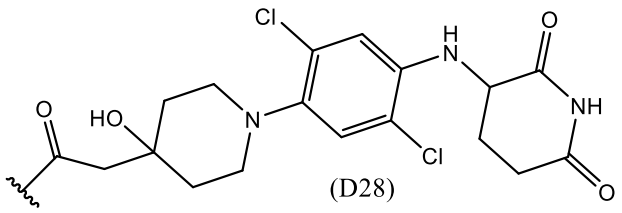
(D26)

,



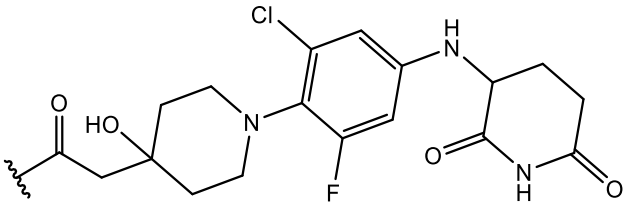
(D27)

,



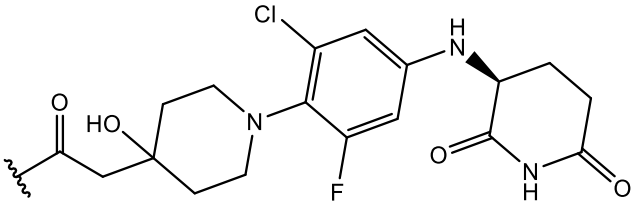
(D28)

,



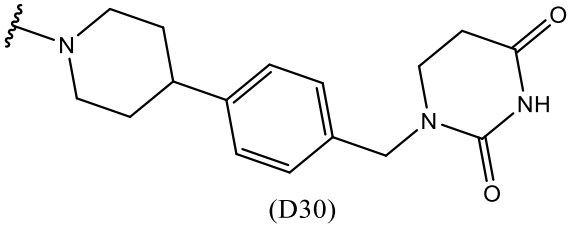
(D29)

,



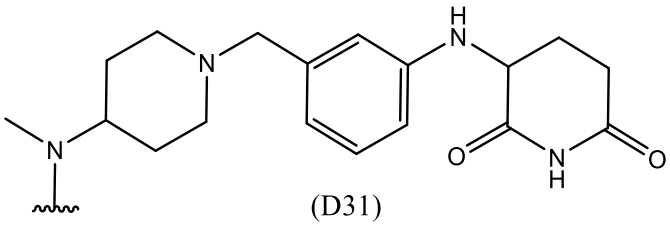
(D29a)

,



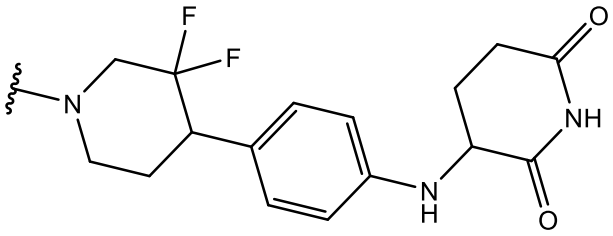
(D30)

,



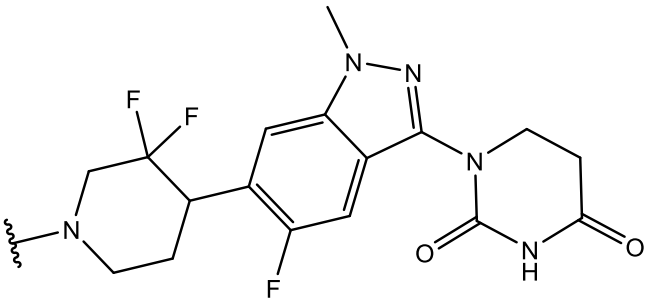
(D31)

,



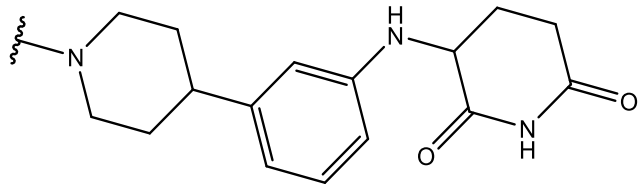
(D32)

,



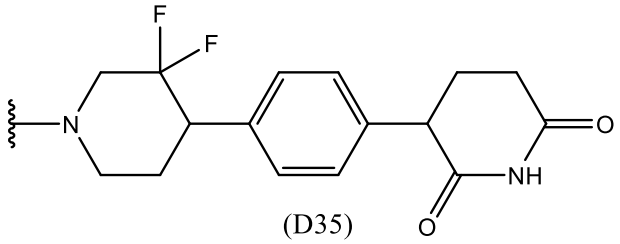
(D33)

,



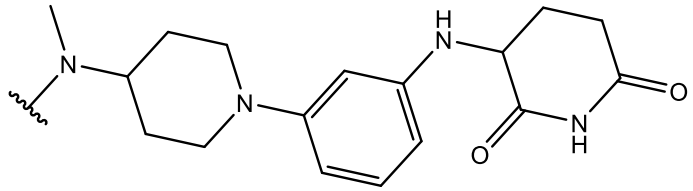
(D34)

,



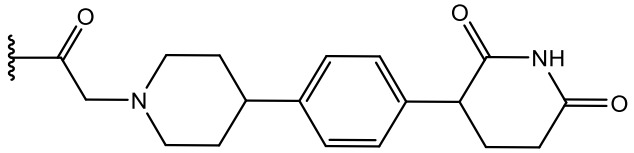
(D35)

,



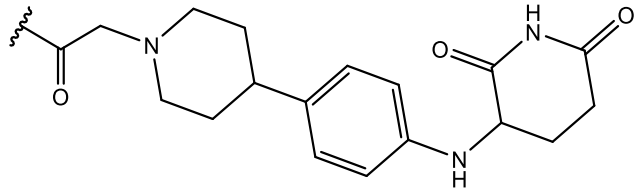
(D36)

,



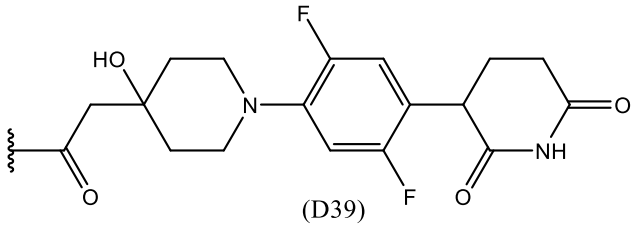
(D37)

,



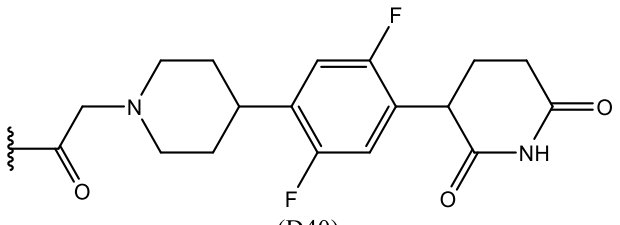
(D38)

,



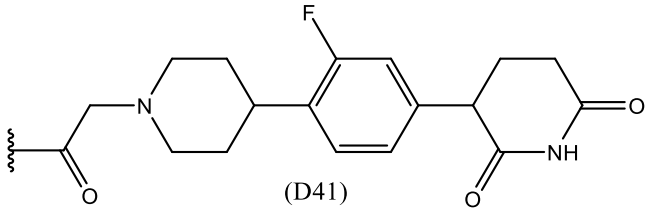
(D39)

,



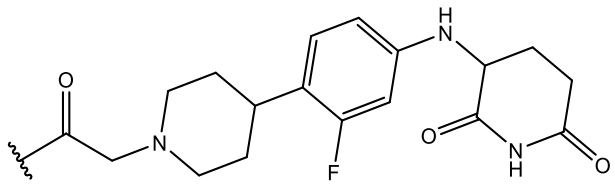
(D40)

,



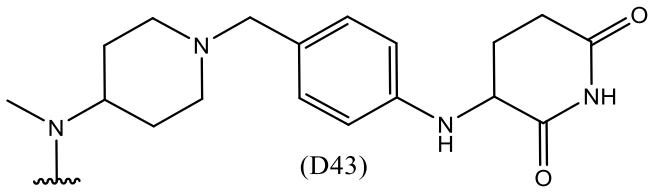
(D41)

,



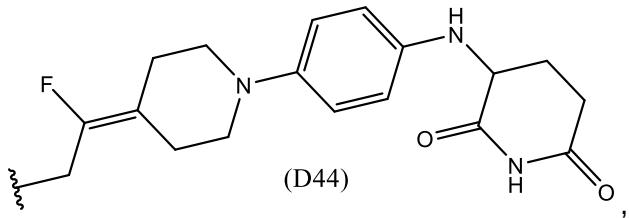
(D42)

,



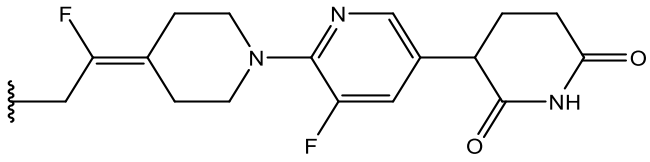
(D43)

,



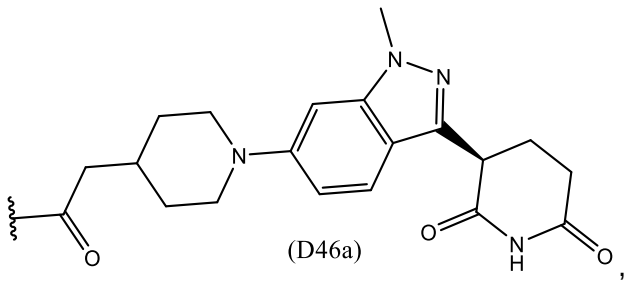
(D44)

,



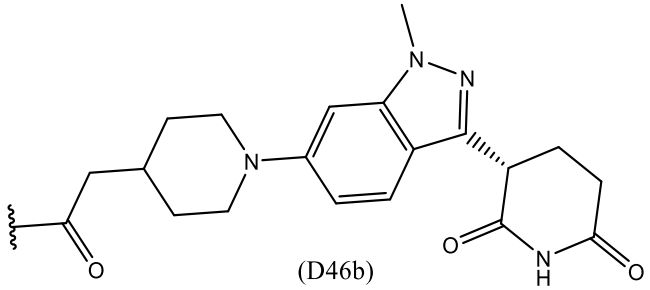
(D45)

,



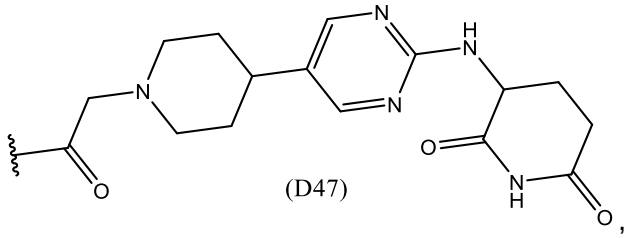
(D46a)

,

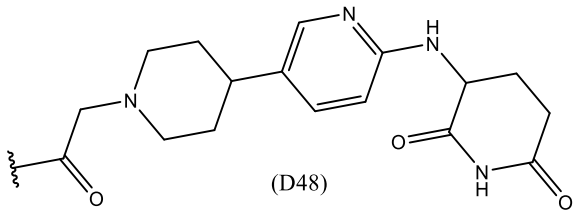


(D46b)

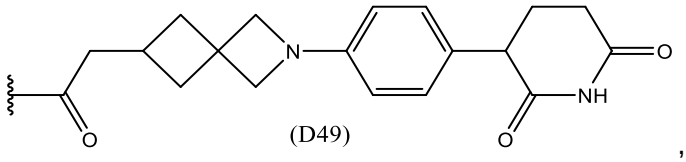
,



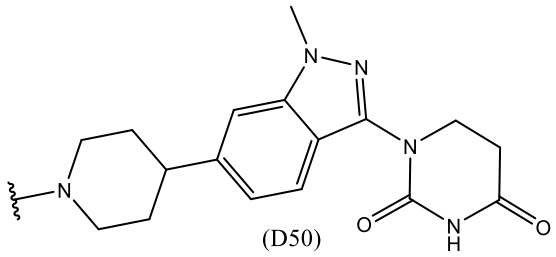
(D47),



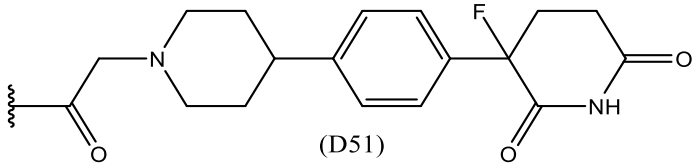
(D48),



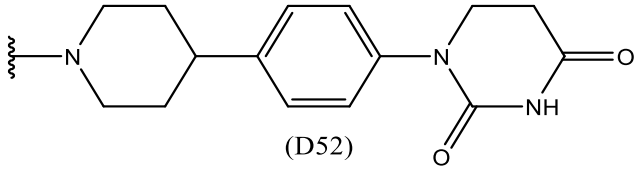
(D49),



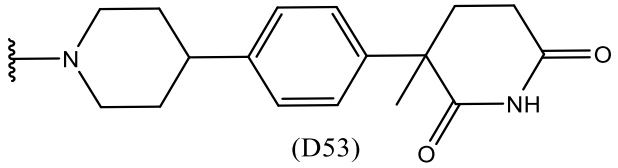
(D50),



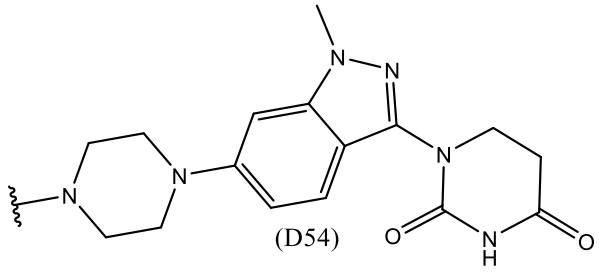
(D51),



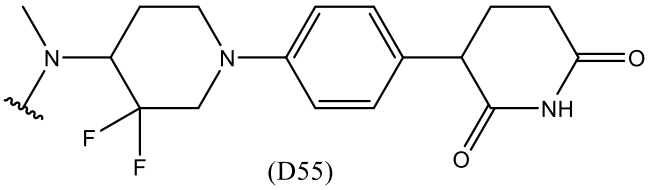
(D52),



(D53),

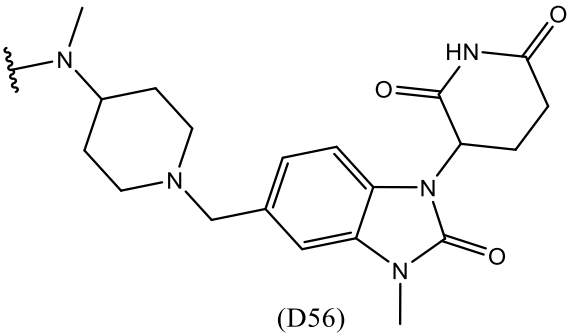


(D54),



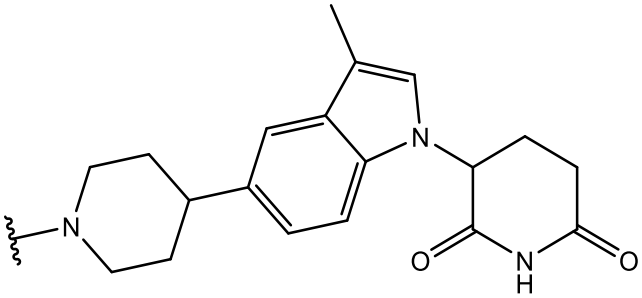
(D55)

,



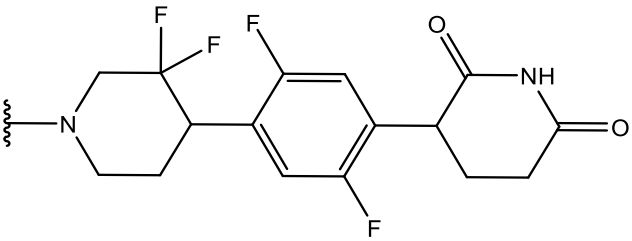
(D56)

,



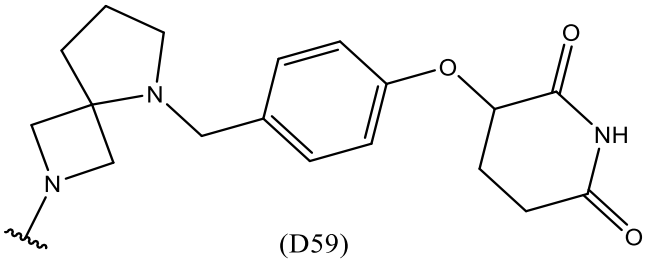
(D57)

,



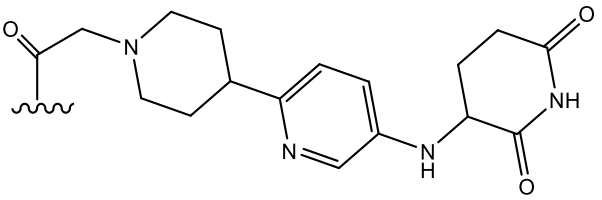
(D58)

,



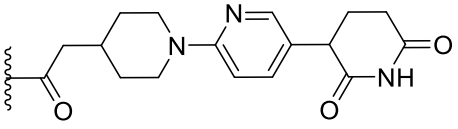
(D59)

,



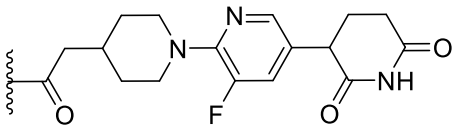
(D60)

,

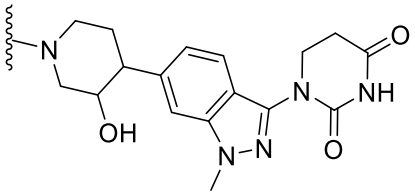


(D61)

,



(D62)

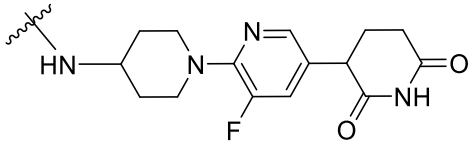


(D63)

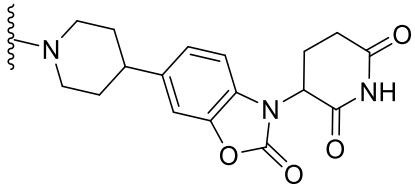
,

,

,

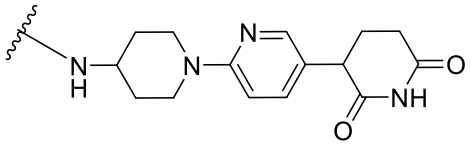


(D64)

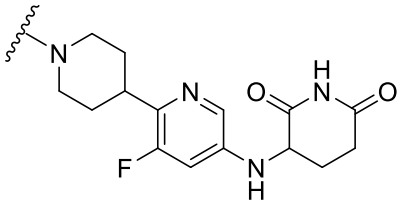


(D65)

,



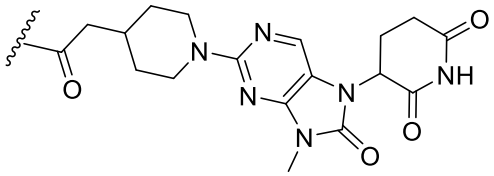
(D66)



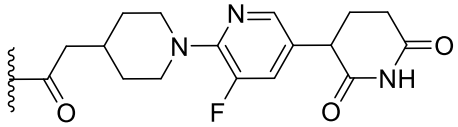
(D67)

,

,



(D68)



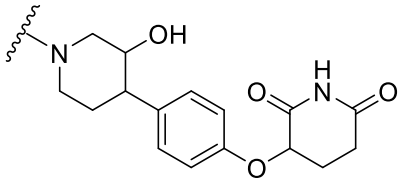
(D69)

,

,



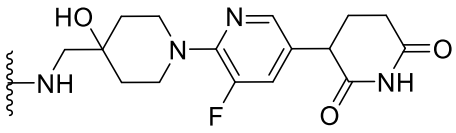
(D70)



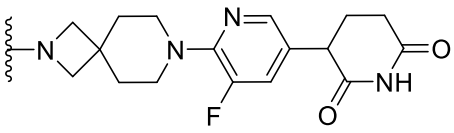
(D71)

,

,



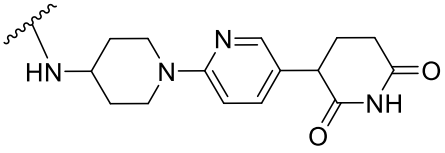
(D72)



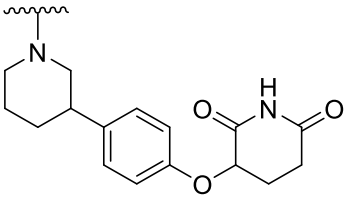
(D73)

,

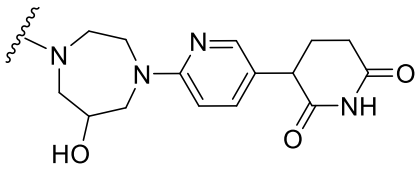
,



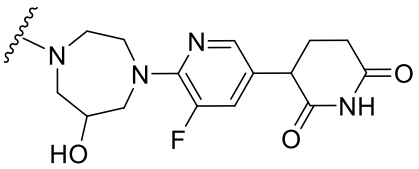
(D74)



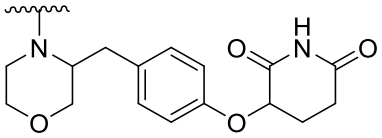
(D75)



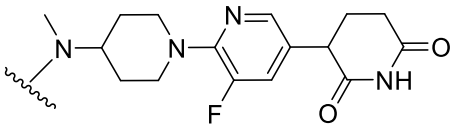
(D76)



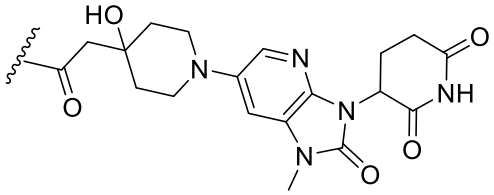
(D77)



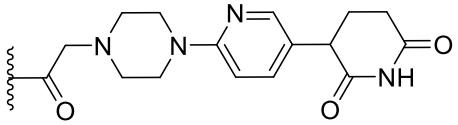
(D78)



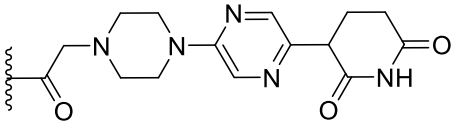
(D79)



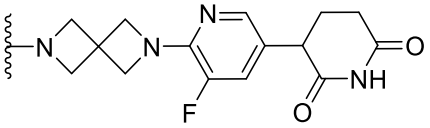
(D80)



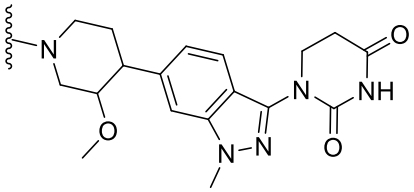
(D81)



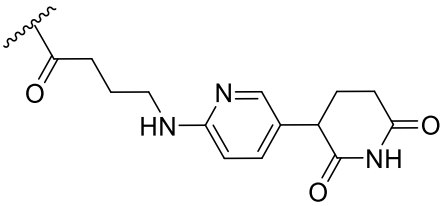
(D82)



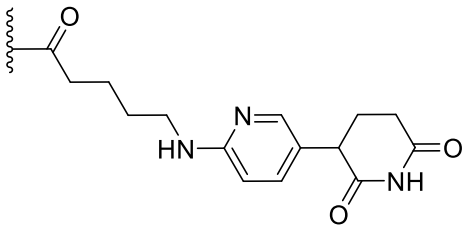
(D83)



(D84)

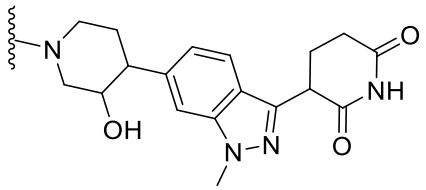


(D85)



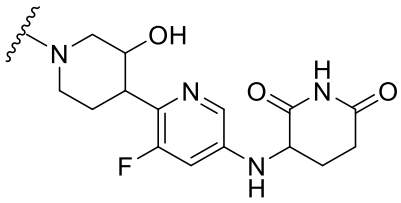
(D86)

,



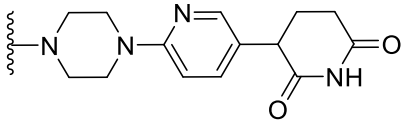
(D87)

,



(D88)

,



(D89)

,



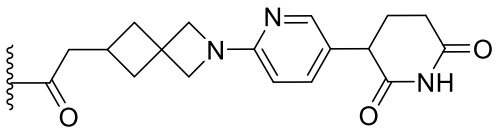
(D90)

,



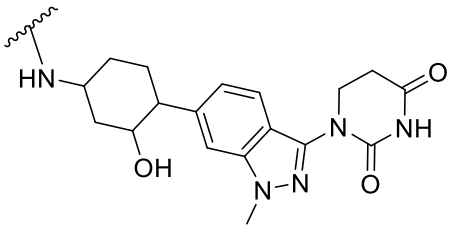
(D91)

,



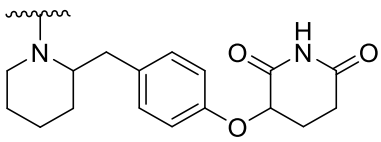
(D92)

,



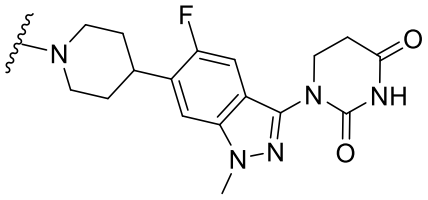
(D93)

,



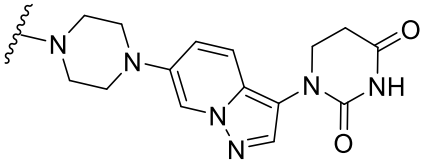
(D94)

,



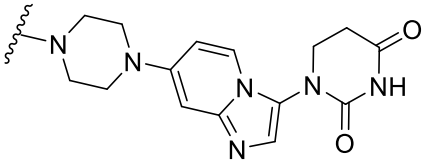
(D95)

,



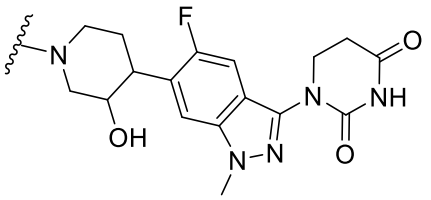
(D96)

,



(D97)

o

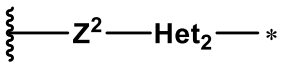


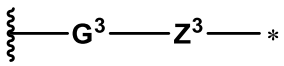
(D98) ;

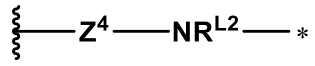
y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta modalidad.

C. ENLAZADOR

En una cuadragésima sexta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L es una unión, alquilo C_{1-8} o está representado por la fórmula (L-1), (L -2) o (L-3):

(a)  (L-1),

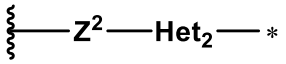
(b)  (L-2),

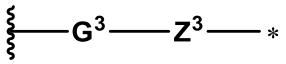
(c)  (L-3),

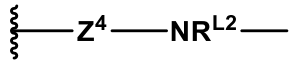
en donde Z^2 es unión o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) halógeno; Het_2 es un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{L1}; G^3 es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclo de 4 a 7 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-7} y el heterociclo de 4 a 7 miembros representado por G^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{L3}; Z^3 es alquilo C_{1-4} ,-C(O)- o ⁑–alquilo C_{1-4}–C(O)–∗, en donde ⁑– representa una unión conectada a G^3; –∗ es una unión conectada al DSM; y el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; Z^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{L4}; R^{L1} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}; R^{L2} es H o alquilo $C_{1-4;}$ R^{L3} se selecciona, en casa caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}; R^{L4} es halo, -OR^{L5} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-7},

fenilo, heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4}; R^{L5} es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; ⦚— representa una unión con el resto de unión a IRAK; y -∗ representa una unión al resto de señalización de degradación DSM; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésimo primera, vigesimosegunda, vigésimo tercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda o cuadragésima tercer, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

En una cuadragésima séptima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L es una unión, alquilo C_{1-8} o está representado por la fórmula (L-1), (L-2) o (L-3):

(a)  (L-1),

(b)  (L-2),

(c)  (L-3),

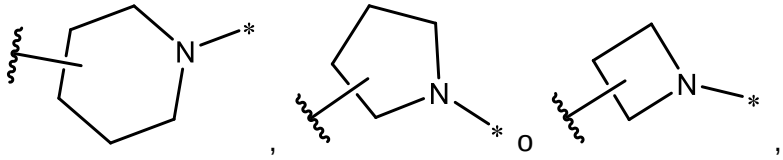
en donde Z^2 es una unión o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) halógenos; en donde Het_2 es un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{L1}; G^3 es cicloalquilo C_{3-7} o heterociclo de 4 a 7 miembros; en donde cada uno del cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo de 4 a 7 miembros representado por G^3 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 6, 1 a 3, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{L3}; Z^3 es alquilo C_{1-4} o ⁑–alquilo C_{1-4}–C(O)–∗, donde ⁑– representa una unión conectada a G^3; –∗ es una unión conectada al DSM; y el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; Z^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^{L4}; en cada caso, cada R^{L1} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alquilo $C_{1-4;}$ R^{L2} es H o alquilo C_{1-4}; en cada caso, cada R^{L3} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alquilo $C_{1-4;}$ R^{L4} es halo, -OR^{L5}o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heterociclo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde

el C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heterociclo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4}; R^{L5} es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};⁒— representa una unión con el resto de unión a IRAK; y —∗ representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM; y las definiciones para las otras variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima tercera, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

En una cuadragésima octava modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L es una unión o está representada por la fórmula (L-1), (L-2) o (L-3), en donde Z^2 es unión o -CH_2-; Het_2 se selecciona de azetidinilo, piperidinilo y pirrolidinilo; en donde el azetidinilo, piperidinilo y pirrolidinilo representado por Het_2 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6)R^{L1}; G^3 es ciclohexilo o piperidinilo; en donde el ciclohexilo y el piperidinilo representados por G^3 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (*por ejemplo*, 1 a 6, 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5 o 6) R^{L3}; Z^3 es –CH_2- o ⁂–CH_2–C(O)–∗; y Z^4 es -CH_2- opcionalmente sustituido por R^{L4}; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta o cuadragésima séptima modalidad.

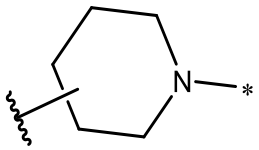
En una cuadragésima novena modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L es una unión o está representada por la fórmula (L-1), (L-2) o (L-3), en donde R^{L1} es H; R^{L2} es H; R^{L3} es H; y R^{L4} es bencilo; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

En una quincuagésima modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L está representado por la fórmula (L-1) y Het_2 está representado por una de las siguientes fórmulas:

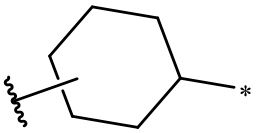


en donde ⦚— representa una unión a Z^2; y —* representa una unión al resto de señalización de degradación DSM; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

En una quincuagésima primera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L está representado por la fórmula (L-2) y G^3 está representado por una de las siguientes fórmulas:



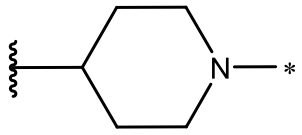
o



,

en donde ⦚— representa una unión al resto de unión a IRAK; y —* representa una unión a Z^3; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

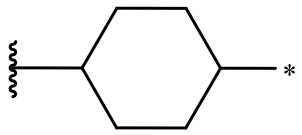
En una quincuagésima segunda modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L está representado por la fórmula (L-1) y Het_2 es:



,

en donde ⦚— representa una unión a Z^2; y —* representa una unión al resto de señalización de degradación DSM; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

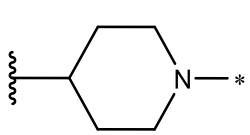
En una quincuagésima tercera modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L está representado por la fórmula (L-2) y G^3 está representado por:

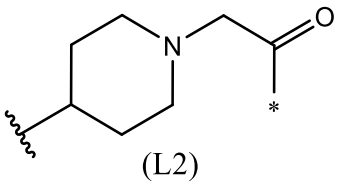


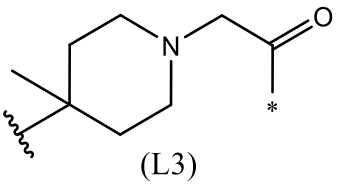
,

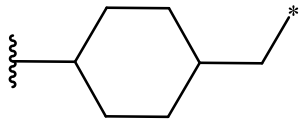
en donde ⦚— representa una unión al resto de unión a IRAK; y —* representa una unión a Z^3; y las definiciones para las otras variables son como se definieron en la cuadragésima sexta, cuadragésima séptima o cuadragésima octava modalidad.

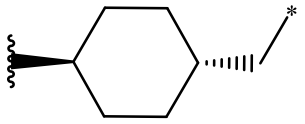
En una quincuagésima cuarta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, L está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

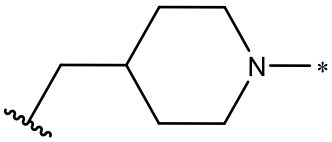

(L1),

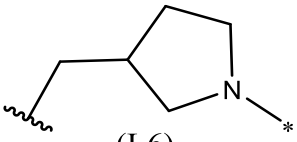

(L2),

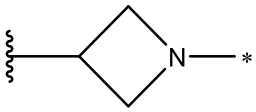

(L3),

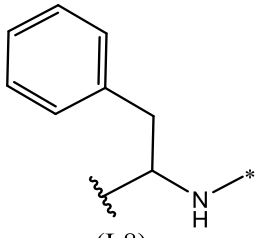

(L4),

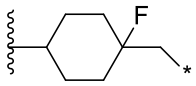

(L4a),

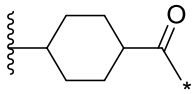

(L5),

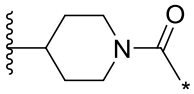

(L6),


(L7),


(L8),

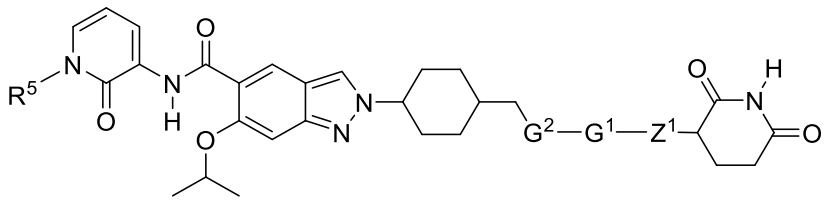

(L9),

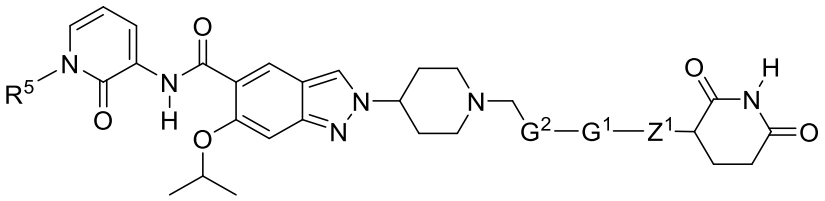

(L10) o


(L11),

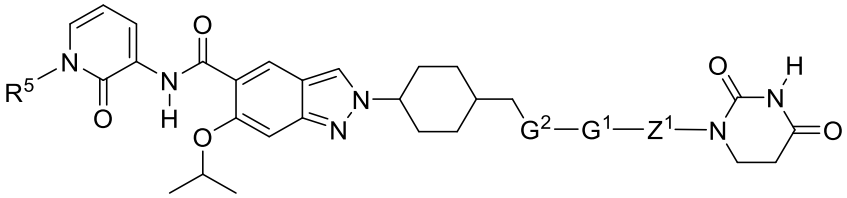
en donde ⧙— representa una unión al resto de unión a IRAK; y —∗ representa una unión al resto de señalización de degradación DSM; y las definiciones de las demás variables son las definidas en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta, vigesimosexta, vigesimoséptima, vigesimoctava, vigesimonovena, trigésima, trigésima primera, trigésima segunda, trigésima tercera, trigésima cuarta, trigésima quinta, trigésima sexta, trigésima séptima, trigésima octava, trigésima novena, cuadragésima, cuadragésima primera, cuadragésima segunda, cuadragésima tercera, cuadragésima cuarta o cuadragésima quinta modalidad.

En una quincuagésima quinta modalidad de la presente descripción, para el compuesto de fórmula (A), el compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas:

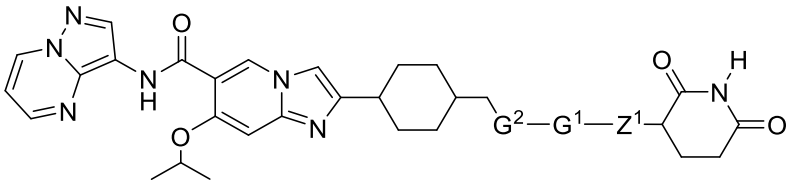

(IIA),



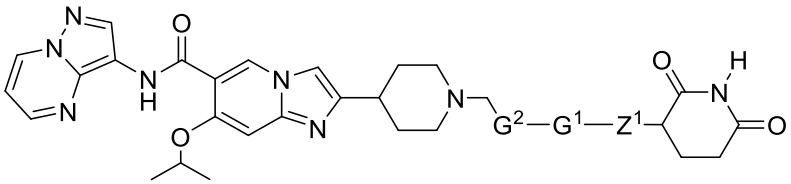
(IIB),



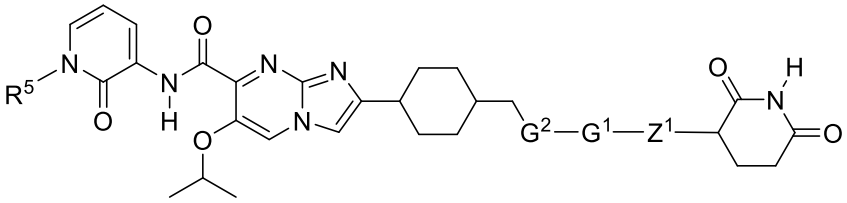
(IIC),



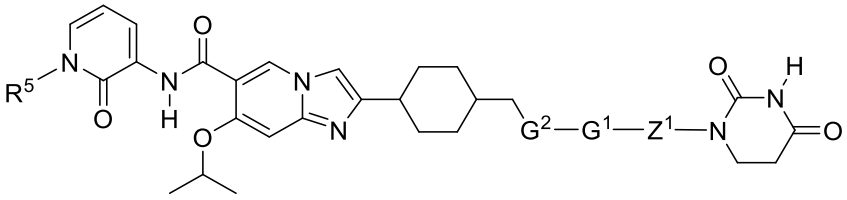
(IIIA),



(IIIB),



(IVA), o



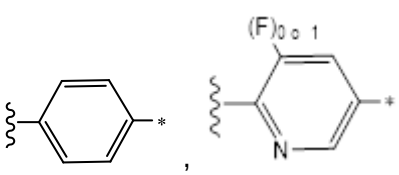
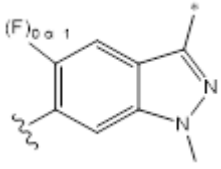
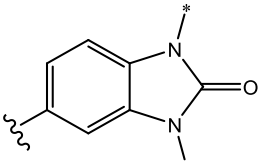
(VA),

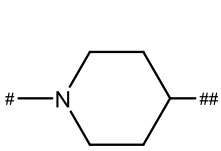
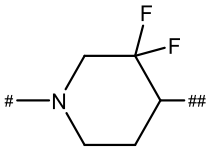
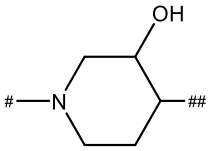
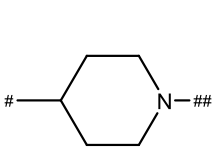
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z^1 es una unión o –O-; G^1 es fenilo, un heteroarilo de 6 miembros o un heterociclo bicíclico parcialmente saturado de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_{1-2}; G^2 es Het_1, $*$-NR^{D4}-Het_1-‡, o $*$-C(O)–alquilo C_{1-2}-Het_1-‡; en donde *— representa una unión al enlazador L y ‡− representa una unión a G^1; Het_1 es piperidina opcionalmente sustituida con 1 o 2 halo u OH; R^5 es cicloalquilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con 1 halo; R^{D4} es H o alquilo C_{1-2}; y el resto de las variables son tal como se describieron en la primera modalidad.

En una quincuagésima sexta modalidad, para el compuesto de fórmula (A), (IIA), (IIB), (IIC),

(IIIA), (IIIB), (IVA) o (VA), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo o 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_{1-2}; G^2 es Het_1, ∗-NH-Het_1- ‡ , o ∗-C(O)–CH_2-Het_1- ‡ ; en donde *— representa una unión al enlazador L y ‡ − representa una unión a G^1; Het_1 es piperidina opcionalmente sustituida con 1 o 2 halo u OH; y el resto de las variables son tal como se describieron en la quincuagésima quinta modalidad.

En una quincuagésima séptima modalidad, para el compuesto de fórmula (A), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IVA) o (VA), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 es

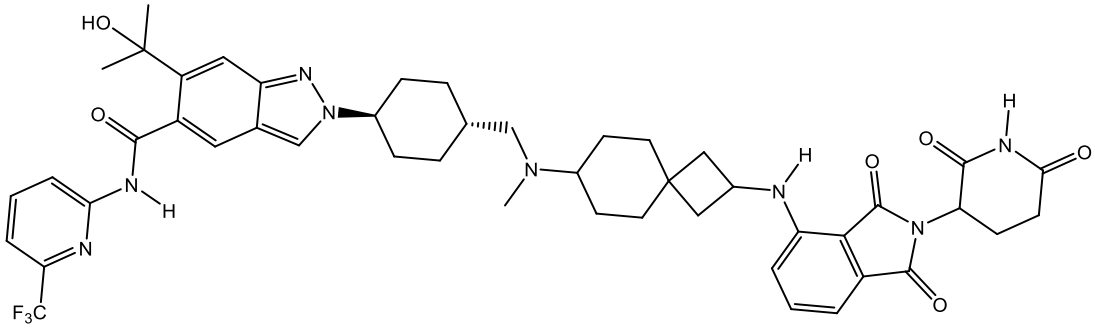

,
, 
o 
, en donde ⦚— representa una unión con G^2, y —∗ representa una unión con Z^1;

Het_1 es 
, 
, 
o 
, en donde #- representa una unión al enlazador, -NH-, o –C(O)-CH_2- y ##- representa una unión a G^1;

R^5 es ciclopropilo o 
; y el resto de las variables son tal como se describieron en la quincuagésima sexta modalidad.

En una quincuagésima octava modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 199 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad de la presente descripción, el compuesto de fórmula (A) no es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

III. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO

Otro aspecto de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descrito en cualquiera de las modalidades anteriores) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente descripción se usan típicamente como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente descripción y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, agentes amortiguadores agentes (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), y similares y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. A los efectos de esta descripción, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción y un disolvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Se ha encontrado que los compuestos de la presente descripción modulan la actividad de IRAK4 y pueden ser beneficiosos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y otras adicionales.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en cualquiera de las modalidades anteriores) pueden usarse para provocar la degradación de las proteínas IRAK4.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en cualquiera de las modalidades anteriores) pueden usarse para modular (*por ejemplo*, disminuir) la degradación de las proteínas IRAK4. En algunas modalidades, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos descritos en cualquiera de las modalidades anteriores) se pueden usar para modular (por ejemplo, disminuir) la actividad de IRAK4, o para influir de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de IRAK4, por ejemplo, estabilidad, fosforilación, actividad cinasa, interacciones con otras proteínas, etc.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para disminuir los niveles de proteína de IRAK4 y/o la actividad enzimática de IRAK4. En algunas modalidades,

dichos métodos incluyen poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descrito en cualquiera de las modalidades anteriores).

Un aspecto de la presente descripción incluye un método para tratar un trastorno que responde a la degradación de IRAK4 y/o la inhibición de la actividad de IRAK4 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descrito en cualquiera de las modalidades anteriores), o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar una enfermedad autoinmune, cáncer, enfermedad cardiovascular, una enfermedad del sistema nervioso central, una enfermedad de la piel, una enfermedad y afección oftálmica y una enfermedad ósea en un sujeto, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la enfermedad autoinmune, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad del sistema nervioso central, la enfermedad de la piel, la enfermedad y afección oftálmica y la enfermedad ósea en el sujeto.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular se selecciona de apoplejía y aterosclerosis. En una modalidad, la enfermedad del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa. En una modalidad, la enfermedad de la piel se selecciona de sarpullido, dermatitis de contacto, psoriasis, hidradenitis supurativa y dermatitis atópica. En una modalidad, la enfermedad ósea se selecciona de osteoporosis y osteoartritis.

En una modalidad, la presente descripción 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 (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descrito en cualquiera de las modalidades anteriores), o una composición farmacéutica descrita en el presente.

El término “trastornos autoinmunes” incluye enfermedades o trastornos que implican una respuesta inmunitaria inapropiada contra antígenos nativos, como la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), la enfermedad de Addison, la alopecia areata, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), la anemia hemolítica autoinmune, la hepatitis autoinmune, 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, lupus eritematoso cutáneo (CLE), neuromielitis óptica (NMO), enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis,

cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjogren, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener. En una modalidad, la enfermedad autoinmune se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, esclerosis sistémica y síndrome de Sjogren. En una modalidad, la enfermedad autoinmune es diabetes tipo 1.

El término "trastornos inflamatorios" incluye enfermedades o trastornos que implican inflamación aguda o crónica, como alergias, asma, prostatitis, glomerulonefritis, enfermedad pélvica inflamatoria (PID), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lesión por reperfusión, artritis reumatoide, rechazo de trasplantes y vasculitis. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la artritis reumatoide o el lupus. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la esclerosis múltiple. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar el lupus eritematoso sistémico o la dermatitis atópica.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la enfermedad inflamatoria en el sujeto.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad pulmonar o una enfermedad de las vías respiratorias. En una modalidad, la enfermedad pulmonar y la enfermedad de las vías respiratorias se seleccionan entre síndrome de enfermedad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, asma, tos crónica y rinitis alérgica.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria se selecciona de rechazo de trasplante, sepsis mediada por CD14, sepsis no mediada por CD14, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behcet, espondilitis anquilosante, sarcoidosis y gota. En una modalidad, la enfermedad inflamatoria intestinal se selecciona de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar una enfermedad fibrótica isquémica, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la enfermedad fibrótica isquémica en el sujeto. En una modalidad, la enfermedad fibrótica isquémica se selecciona de apoplejía, lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda, lesión cardíaca isquémica, lesión hepática aguda y lesión muscular esquelética isquémica.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la fibrosis posterior al trasplante de órganos, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la fibrosis posterior al trasplante de órganos en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la enfermedad de órganos terminales hipertensiva o diabética, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la enfermedad de órganos terminales hipertensiva o diabética en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la enfermedad renal hipertensiva, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la enfermedad renal hipertensiva en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la IPF en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la esclerodermia o la esclerosis sistémica, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la esclerodermia o la esclerosis sistémica en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para tratar la cirrosis hepática, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así la cirrosis hepática en el sujeto.

Una modalidad de la descripción incluye un método para el tratamiento de enfermedades fibróticas en las que hay lesión y/o inflamación tisular, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tratando así las enfermedades fibróticas en las que hay lesión tisular y/o la inflamación en el sujeto. Las enfermedades fibróticas incluyen, por ejemplo, pancreatitis, peritonitis, quemaduras, glomerulonefritis, complicaciones de toxicidad por fármacos y cicatrización después de infecciones.

La cicatrización de los órganos internos es un importante problema de salud mundial, que es consecuencia de una lesión subclínica del órgano durante un período de tiempo o como secuela de una lesión o inflamación aguda grave. Todos los órganos pueden verse afectados por la cicatrización y actualmente existen pocos tratamientos que se dirijan específicamente a la evolución de la cicatrización. Cada vez hay más pruebas que indican que la cicatrización en sí misma provoca un mayor deterioro de la función de los órganos, inflamación e isquemia

tisular. Esto puede deberse directamente a la deposición de la matriz fibrótica que afecta la función, como la contractilidad y la relajación del corazón y la vasculatura o la inflación y desinflación deficiente de los pulmones, o al aumentar el espacio entre la microvasculatura y las células vitales del órgano que están privados de nutrientes y distorsionando la arquitectura normal del tejido. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los miofibroblastos en sí mismos son células inflamatorias que generan citocinas, quimiocinas y radicales que promueven la lesión; y los miofibroblastos aparecen como resultado de una transición de las células que normalmente cuidan y mantienen la microvasculatura, conocidas como pericitos. La consecuencia de esta transición de fenotipo es una microvasculatura inestable que conduce a una angiogénesis aberrante o rarefacción.

La presente descripción se refiere a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en los órganos. Más particularmente, la presente descripción se refiere a métodos y composiciones para tratar, prevenir y/o reducir la cicatrización en los riñones. Algunos ejemplos no limitativos de órganos incluyen: riñón, corazón, pulmones, estómago, hígado, páncreas, hipotálamo, estómago, útero, vejiga, diafragma, páncreas, intestinos, colon, etc.

Se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar como antifibróticos, o se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño de la fibrosis. Además, se contempla que la presente descripción, los métodos y las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para tratar, prevenir y/o reducir la gravedad y el daño de la fibrosis.

Los compuestos de la presente descripción (*por ejemplo*, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en cualquiera de las modalidades 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 involucran crecimiento y/o proliferación anormal de células, como glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de células pequeñas, carcinomas broncopulmonares no microcíticos), carcinoma gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma pancreático, carcinoma de las vías biliares, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma (por ejemplo, linfoma anaplásico de células grandes), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia de linfocitos T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno y cáncer de colon (por ejemplo, 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 vías respiratorias y digestivas altas, 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 neuroendocrino, cáncer de mesotelioma, cáncer testicular, timoma y carcinoma tímico, y cáncer de tiroides.

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

Los ejemplos de neoplasias de linfocitos B incluyen leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma difuso de linfocitos 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 linfocitos B, linfoma linfoplasmocitario, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar, linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar, linfoma de linfocitos B grandes del mediastino (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravascular, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide y leucemia linfoblástica aguda.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma difuso de linfocitos 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 (CLL). En otra modalidad, el cáncer es un linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL).

En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho sujeto es un mamífero. En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, en los que dicho sujeto es un primate. En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho sujeto es un ser humano.

De acuerdo con la descripción, una "dosis eficaz" o una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéutica es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o condiciones mencionadas anteriormente. La dosis eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, administrada a un sujeto puede ser de 10 µg - 500 mg.

Las formulaciones se pueden preparar mediante el uso de procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, el principio activo (es decir, el compuesto de la presente

descripción o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente descripción se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar de diversas formas dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase que contiene la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los envases adecuados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El envase también puede incluir un cierre inviolable. para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el envase contiene una etiqueta que describe su contenido. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción se formula generalmente para su uso como administración parenteral u oral o alternativamente como supositorios.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas orales de la presente descripción se pueden preparar en forma sólida (incluye, entre otros, cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluye, entre otros, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener agentes diluyentes, lubricantes o amortiguadores inertes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y amortiguadores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen un compuesto de la descripción en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o

gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos se recubren o no se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones parenterales (por ejemplo, formulación intravenosa (IV)) son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones parenterales pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan generalmente según métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor del 0,1-75 %, o contienen alrededor del 1-50 %, del ingrediente activo.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente descripción, pueden administrarse mediante el uso de cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionados anteriormente.

La administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un mamífero comprende cualquier método de administración adecuado. La administración de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un mamífero incluye la

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

El compuesto de la presente descripción o composición farmacéutica del mismo para uso en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) normalmente se administra por vía oral o parenteral a una dosis terapéutica inferior o igual a aproximadamente 100 mg/kg, 75 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 1,0 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,05 mg/kg o 0,01 mg/kg, pero preferiblemente no menos de aproximadamente 0,0001 mg/kg. Cuando se administra por vía intravenosa mediante infusión, la dosificación puede depender de la velocidad de infusión a la que se administra una formulación IV. En general, la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, farmacéutico, clínico o veterinario con conocimiento en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir la evolución del trastorno o enfermedad.

Por lo tanto, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 vehículo 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, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes u obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos alrededor de 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 efectivo.

Los comprimidos, trociscos, pastillas, 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 patata, 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.

En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a los métodos mencionados anteriormente, donde dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, rectal, intratecal, tópica o intranasal. 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. En determinadas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho compuesto se administra por vía parenteral. En ciertas modalidades, la presente descripción se relaciona con los métodos mencionados anteriormente, en donde dicho compuesto se administra sistémicamente.

Las formas de dosificación farmacéutica ejemplares para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que se adapta para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles. En todos los casos, la forma de dosificación 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 preferidos de preparación pueden ser el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que pueden producir un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente filtradas de forma estéril.

Los vehículos sólidos ejemplares pueden incluir sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en donde los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe aquí pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos.

Las dosis útiles de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este 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 eficaces

en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4,938,949, que se incorpora en su totalidad mediante referencia.

La cantidad de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal 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 está tratando y la edad y el estado del paciente, y puede ser, en última instancia, a discreción del médico o clínico que lo atiende. En general, sin embargo, una dosis puede estar en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día.

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

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

El método divulgado puede incluir un kit que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en el presente documento y material instructivo que puede describir la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en el presente documento o una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en el presente documento para una célula 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 de este como se describe en el presente documento o una composición antes de administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en el presente documento o una composición a una célula o a un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un ser humano.

IV. EJEMPLOS

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

ACN: significa acetonitrilo (CH_3CN)

AcOH: significa ácido acético;

t-Amil-OH: significa 2-metilbutan-2-ol

Ac.: significa acuoso;

Ar: significa argón;

am: significa amplio;

tBuXPhos Pd G3 significa [(2-Di-*terc*-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio (II) metanosulfonato

°C: significa grados Celsius;

CAN significa nitrato de amonio cérico $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$

$CDCl_3$: significa deuterocloroformo;

CDI: significa 1,1'-carbonildiimidazol;

CH_2Cl_2: significa cloruro de metileno

$CaCl_2$: significa cloruro de calcio;

Cs_2CO_3: significa carbonato de cesio;

d: significa doblete;

dd: significa doble doblete;

δ: significa desplazamiento químico;

D_2O: significa agua deuterada;

DBU: significa 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;

DCM: diclorometano;

DDQ significa 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEA: dietilamina

Periodinano Dess-Martin significa triacetato de 3-oxo-1λ^5,2-benciodoxol-1,1,1(3*H*)-triilo

DIPEA: diisopropiletilamina;

DMF: dimetilformamida

DMSO: significa dimetilsulfóxido;

DMSO-d_6: significa sulfóxido de hexadeuterodimetilo;

ESI: ionización por electropulverización

Et: significa etilo;

Et_3N significa trietilamina

EtOH: etanol;

EtOAc: significa acetato de etilo;

g: significa gramo;

h: significa hora;

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

HBr: significa bromuro de hidrógeno;

HCO_2H: significa ácido fórmico;

HCl: significa ácido clorhídrico;

HPLC: significa cromatografía líquida de alta presión;

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

H_2O: significa agua;

IPA: significa alcohol isopropílico;

K_2CO_3: significa carbonato de potasio;

KOH: significa hidróxido de potasio;

L: significa litro;

LC: significa cromatografía líquida;

LC-MS: significa espectrometría de masas por cromatografía líquida;

LDA significa diisopropilamida de litio

m: significa multiplete;

M: significa molar;

mins: significa minutos;

mL: significa mililitros;

µL: significa microlitros;

mmol: significa milimoles;

m/z: relación masa/carga

mg: significa miligramo;

Me: significa metilo;

MeCN: significa acetonitrilo;

MeOH: significa metanol;

MeOH-d_4: significa deutero-metanol;

MHz: significa mega Hertz;

Min(s): minuto(s)

MS m/z: significa pico de espectro de masas;

MTBE: significa metil terc-butil éter;

M/V: significa relación de masa en volumen;

N2 o N_2: significa nitrógeno;

NH_3: significa amoníaco;

NH_4Cl: significa cloruro de amonio

Na: significa sodio;

NaH: significa hidruro de sodio;

$NaHCO_3$: significa bicarbonato de sodio;

NaOH: significa hidróxido de sodio;

NaOCN significa cianato de sodio

Na_2SO_4: significa sulfato de sodio;

NH_4Cl: significa cloruro de amonio;

NH_4OAc significa acetato de amonio

NH_4HCO_3: significa bicarbonato de amonio;

NH_4OH: es hidróxido de amonio;

$Pd_2(dba)_3$: significa Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0);

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

Pd-PEPPSI-IHeptCl significa Dicloro[1,3-bis(2,6-di-4-heptilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)paladio(II)

$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ significa Bis(tri-*terc*-utilfosfina)paladio(0)

PE o éter de pet: significa éter de petróleo;

Psi: significa libras por pulgada cuadrada;

PTSA significa monohidrato de ácido *p*-Toluenosulfónico

q: significa cuarteto;

R_f significa factor de retención

TA: o significa temperatura ambiente;

RuPhos significa 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenilo

s: significa singulete;

Sat: significa saturado;

sol.: significa solución;

SFC: significa cromatografía de fluidos supercríticos;

t: significa triplete;

TEA: significa trietilamina;

TFA: significa ácido trifluoroacético;

THF: significa tetrahidrofurano;

TLC: significa cromatografía en capa fina;

µmol: significa micromol;

UPLC significa cromatografía líquida de ultra rendimiento

V: volúmenes

XPhos: significa 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

B. Métodos generales

Los compuestos de los Ejemplos se analizaron o purificaron de acuerdo con uno de los métodos de purificación a los que se hace referencia a continuación, salvo que se indique lo contrario.

Cuando se haya utilizado TLC preparatoria o cromatografía en gel de sílice, un experto en la técnica puede elegir cualquier combinación de disolventes para purificar el compuesto deseado. La cromatografía en columna de gel de sílice se realizó con gel de sílice de 20-40 µM (tamaño de partícula), malla 100-200, malla 250-400 o malla 400-632 con un Teledyne ISCO Combiflash® RF, un Biotage® Isolera One 3.3.0, una Biotage® Flash Isolera Prime, una Grace

Reveleris X2 con purificación ELSD, una Gilson-281 con sistemas de purificación ELSD o el uso de nitrógeno presurizado (~10-15 psi) para impulsar el disolvente a través de la columna ("cromatografía flash").

Excepto donde se indique lo contrario, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando se indique, las soluciones y las mezclas de reacción se concentraron mediante evaporación rotatoria al vacío.

C. Métodos analíticos

NMR

Especificaciones del instrumento:

Bruker AVANCE III 400

Bruker AVANCE III HD 400

Bruker AVANCE NEO 400

LC/MS

Especificaciones del instrumento:

Sistema LC/MSD Agilent serie 1200 con DAD y espectrómetro de masas Agilent LC\MS G6110A.

Agilent (desgasificador:1200; bomba:1260; Hip-ALS:1200; TCC:1200; DAD:1100)

Sistema serie LC/MS con DAD\ELSD y espectrómetro de masas Agilent LC\MS G6110A.

Agilent (desgasificador:1200; bomba:1260; Hip-ALS:1100; TCC:1260; DAD:1100)

Sistema serie LC/MS Agilent con DAD y espectrómetro de masas Agilent LC\MS G1956A.

Agilent (desgasificador:1200; bomba:1200; Hip-ALS:1100; TCC:1200; DAD:1200)

Sistema serie LC/MS Agilent con DAD y espectrómetro de masas Agilent LC\MS G1956A.

Agilent 1290 Infinity II - 6130 Quadrupole MS (single Quad)

Sistema serie LC/MS SHIMADZU LC-20AD con SPD-M20A y espectrómetro de masas SHIMADZU LC\MS LCMS-2020.

Sistema serie LC/MS SHIMADZU LC-20AD\ELSD con SPD-M20A y espectrómetro de masas SHIMADZU LC\MS LCMS-2020.

Sistema serie LC/MS SHIMADZU LC-20AD con SPD-M40 y espectrómetro de masas SHIMADZU LC\MS LCMS-2020.

Sistema serie LC/MS SHIMADZU LC-20AB con SPD-M20A y espectrómetro de masas SHIMADZU LC\MS LCMS-2020.

Sistema serie LC/MS SHIMADZU LC-20AB con SPD-M20A\ELSD y espectrómetro de masas SHIMADZU LC\MS LCMS-2020.

Detector 2 Waters Acquity UPLC H-Class-SQ

Trampa de iones de flota Ultima 3000 Dionex UHPLC- Thermo LCQ

HPLC

Especificaciones del instrumento:

Sistema serie LC SHIMADZU LC-20AD con SPD-M20A

Sistema serie LC SHIMADZU LC-20AB con SPD-M40

Sistema serie LC SHIMADZU LC-20AB con SPD-M20A

Waters Acquity HPLC (bomba binaria/cuaternaria)

Sistema LC Agilent 1260 Infinity II con detector PDA

HPLC preparativa

Especificaciones del instrumento:

Shimadzu Nexera Prep-Pump- LC-20 AP con muestreador automático y colector de fracciones automático

Sistema de bomba HPLC Gilson 331/332

Waters-MS prep-QDA

SFC

Especificaciones del instrumento:

Sistema de depuración de Waters 150/200

Inspector de Waters

Waters UPC2

Sistema de cribado de Sepiatec

Típicamente, los compuestos de fórmula (A) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la descripción sin limitar el alcance de la misma. Los métodos para preparar dichos compuestos se describen a continuación.

La descripción incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la descripción y los intermedios también se pueden convertirse entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

D. Métodos LC-MS

Método 1

Ácido fórmico al 0,1 % en agua (fase acuosa)

100 % de acetonitrilo (fase orgánica)

Modo: gradiente %B (5 a 95 en 3,7 minutos)
Tiempo de ejecución: 4,8 minutos
Columna: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 µm/2,5 µm, 2,1 X 50 mm
Flujo: 0,5 mL/0,6 mL por minuto
Temperatura: 40 °C

Método 2
Acetato de amonio 10 mM en agua (fase acuosa)
100 % de acetonitrilo (fase orgánica)
Modo: gradiente %B (5 a 95 en 3,7 minutos)
Tiempo de ejecución: 4,8 minutos
Columna: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 µm/2,5 µm, 2,1 X 50 mm
Flujo: 0,5 mL/0,6 mL por minuto
Temperatura: 40 °C

Método 3
0,1 %TFA en agua (fase acuosa)
100 % de acetonitrilo (fase orgánica)
Modo: gradiente %B (5 a 95 en 3,7 minutos)
Tiempo de ejecución: 4,8 minutos
Columna: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 µm/2,5 µm, 2,1 X 50 mm
Flujo: 0,5 mL/0,6 mL por minuto
Temperatura: 40 °C

Método 4
Bicarbonato de amonio 10 mM en agua (fase acuosa)
100 % de acetonitrilo (fase orgánica)
Modo: gradiente %B (5 a 95 en 3,7 minutos)
Tiempo de ejecución: 4,8 minutos
Columna: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 µm/2,5 µm, 2,1 X 50 mm
Flujo: 0,5 mL/0,6 mL por minuto
Temperatura: 40 °C

Método 5
Fase móvil: A: 0,0375 % TFA en H_2O v/v
B: 0,01875 % TFA en ACN, v/v
Columna: Kinetex EVO C18 30*2,1 mm, 5 µm

Flujo: 1,5 mL/min.

Temperatura: 50 °C

Gradiente: 5-95 % B, 0-60 % B, 30-90 % B o 50-100 % B en 1,55 min

Método 6

Fase móvil: A: 0,025 % NH_3 H_2O en H_2O, v/v

B: ACN

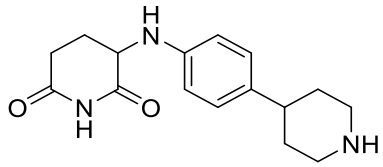
Columna: Kinetex EVO C18 30*2,1 mm, 5 µm

Flujo: 1,5 mL/min.

Temperatura: 50 °C

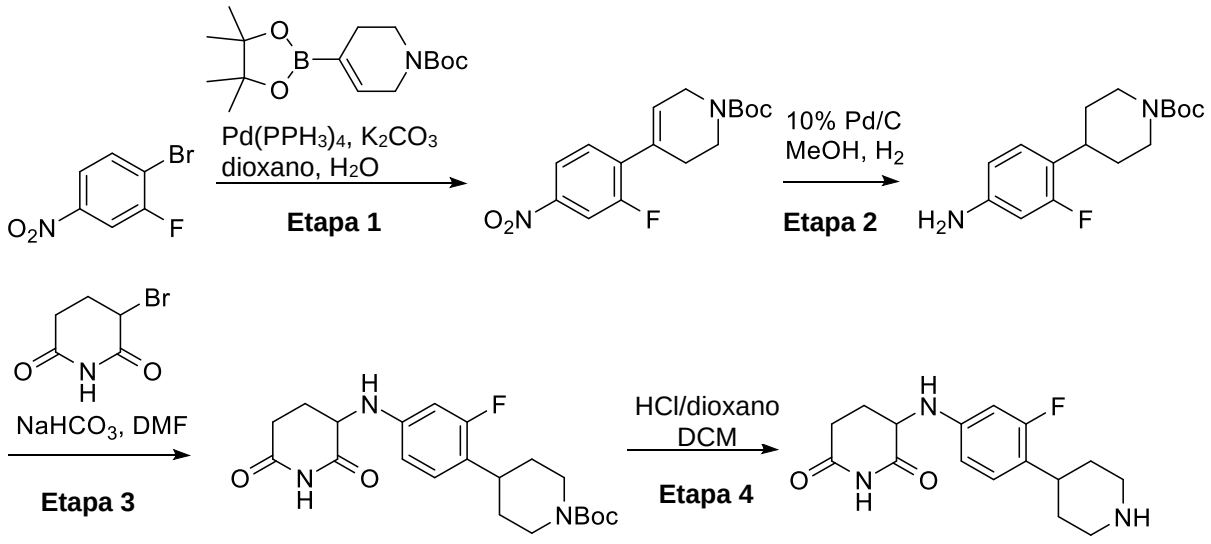
Gradiente: 5-95 % B, 0-60 % B, 30-90 % B o 50-100 % B en 1,55 min

E. Síntesis de los restos de señalización de la degradación



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.

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



Etapa 1:

Una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenceno (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 por la adición de carbonato de potasio,

granulado (11,31 g, 81,82 mmol). La solución se purgó con gas argón durante otros 20 minutos antes de añadir paladio; se añadió trifenilfosfano (1,58 g, 1,36 mmol) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite 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 Davisil, acetato de etilo al 5 % 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 $[M-tBu+H]^+$.

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 la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir 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 de color púrpura, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 239,30 $[M-tBu+H]^+$.

Etapa 3:

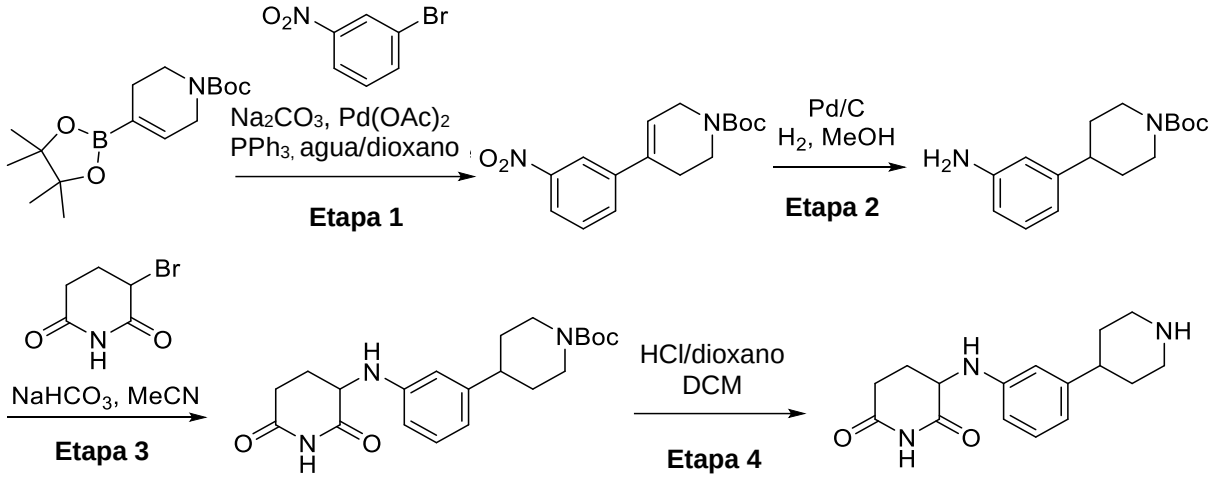
En un tubo sellado, una solución de 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,49 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (4,08 g, 21,23 mmol) en DMF (40 mL) se agitó durante 10 minutos antes de añadir bicarbonato de sodio (3,57 g, 42,46 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por LC-MS y TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y 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:

A una solución de 4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 246,63 µmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl/dioxano (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en MeCN (30 mL), se ajustó a pH=7 con $NaHCO_3$ y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y se usó directamente en la siguiente

etapa. Se obtuvo el compuesto3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (75 mg, 233,34 µmol, 94,61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 306,2 $[M+H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución de 1-bromo-3-nitrobenceno (5 g, 24,75 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (8,42 g, 27,23 mmol) de terc-butilo en agua (15 mL) y dioxano (50 mL) se añadió carbonato de sodio (7,87 g, 74,26 mmol) y acetato de paladio (555,70 mg, 2,48 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de que la LC-MS mostrara el consumo del reactivo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 4-(3-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 16,87 mmol, 68,17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 249,1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(3-nitrofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 13,14 mmol) en metanol (50 mL) se añadió 10 % en peso de Pd/C (400 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas en atmósfera H_2 (15 psi) y la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. Se obtuvo el compuesto 4-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 12,66 mmol, 96,35 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6,91 (t, *J* =7,7 Hz, 1H), 6,51 - 6,22 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,03 (br d, *J* =12,1 Hz, 2H), 2,90 -2,64 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,68 (br d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 10H).

Etapa 3:

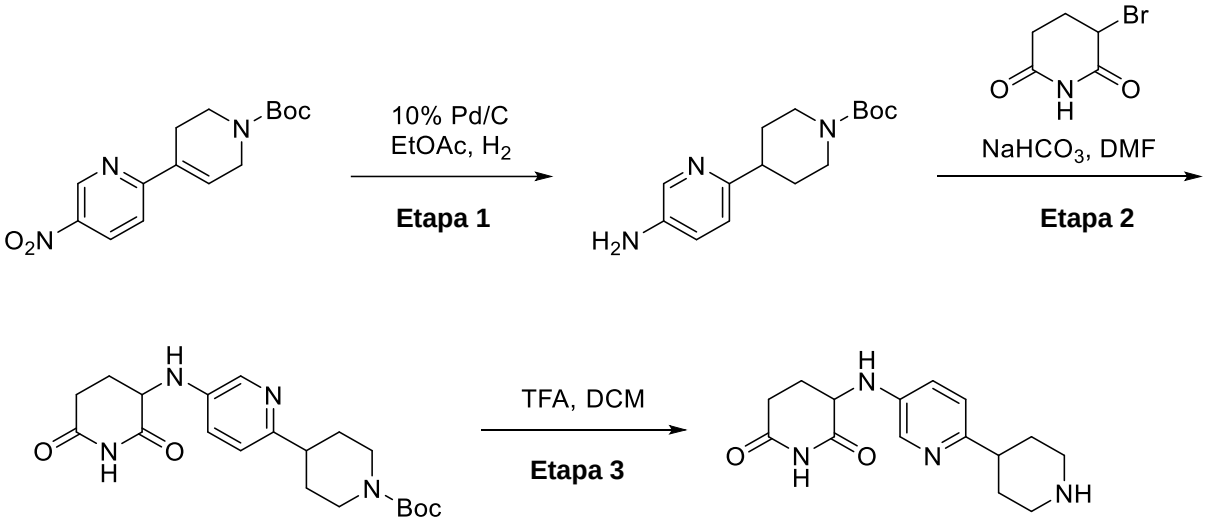
A una solución de 4-(3-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 9,05 mmol) y

3-bromopiperidin-2,6-diona (1,74 g, 9,05 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió $NaHCO_3$ (2,28 g, 27,14 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de detectar el 73 % del producto deseado mediante LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo obtenido se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1). Se obtuvo el compuesto 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 6,45 mmol, 71,33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 332,0 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 412,93 µmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (4 M, 1,03 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con MTBE (10 mL x 2) y luego se secó a presión reducida para proporcionar sal bruta de HCl de 3-[3-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (120 mg, 351,24 µmol, 85,06 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 288,4 $[M+H]^+$.

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. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez

completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a 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 $[M-H]^-$.

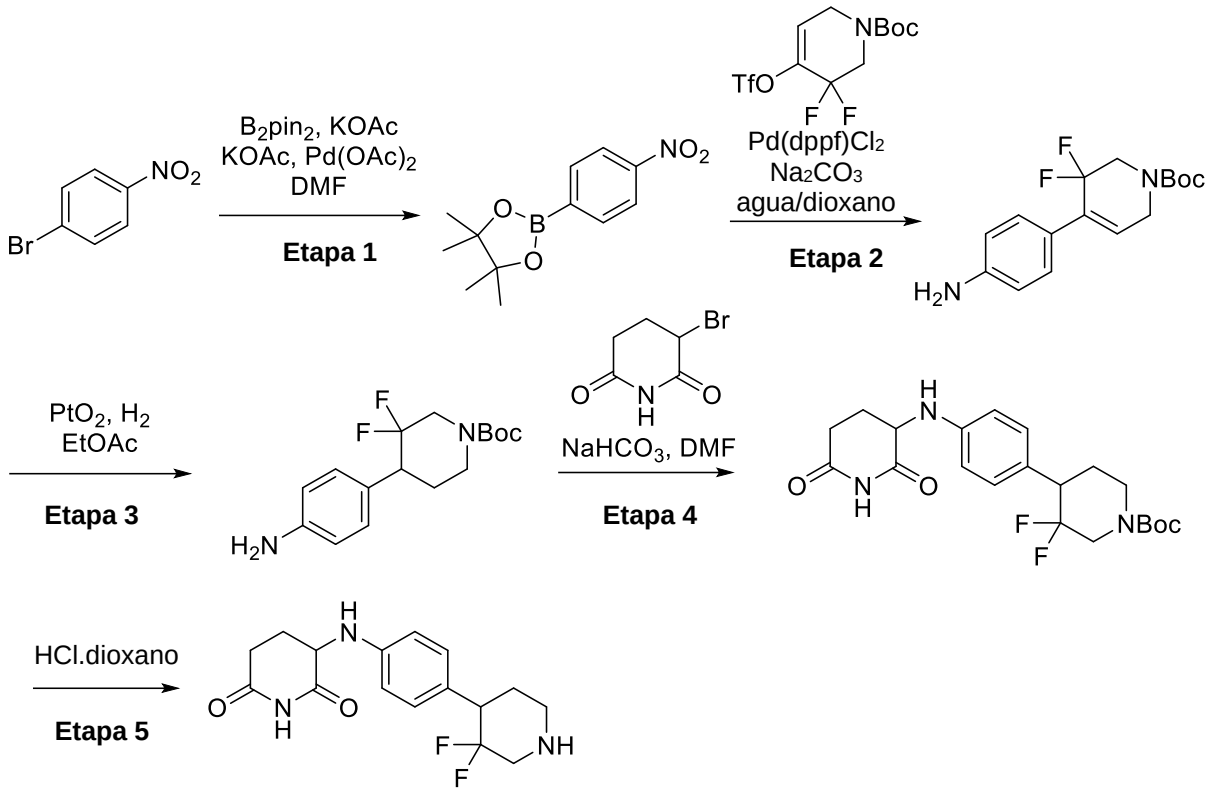
Etapa 2:

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. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada 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 en sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por 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 (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 la evolución 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 producir 3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidina -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-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-bromo-4-nitrobenceno (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 sometió 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-nitrofenilo)-1,3,2-dioxaborolano (3,5 g, 9,84 mmol, 39,74 % de rendimiento) como un sólido marrón negruzco. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,19 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H).

Etapa 2:

En un tubo sellado, a 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 añadió carbonato de sodio (4,62 g, 43,56 mmol) y ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (1,59 g, 2,18 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 3 horas y la evolución de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Al completarse la reacción, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3×250 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y 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-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 11,64 mmol, 53,42 % de rendimiento) como un sólido gomoso. NMR H (400 MHz, CDCl3) δ 8,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,83 (bs, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,97 (t, J=6,8Hz, 2H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (9,0 g, 26,45 mmol) en acetato de etilo (100 mL) se añadió óxido de latinio (IV) (6,01 g, 26,45 mmol). El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno gaseoso mediante el uso de una vejiga de hidrógeno y la reacción se agitó en 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 celite y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 4-(4-aminofenil) -3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,4 g, 14,63 mmol, 55,31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 257,2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

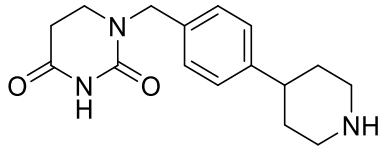
Etapa 4:

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. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Al completarse, la reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3×100 mL). La capa orgánica combinada se secó en 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, 73,54 % de rendimiento). LC-MS(ES-): *m/z* 422,24 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

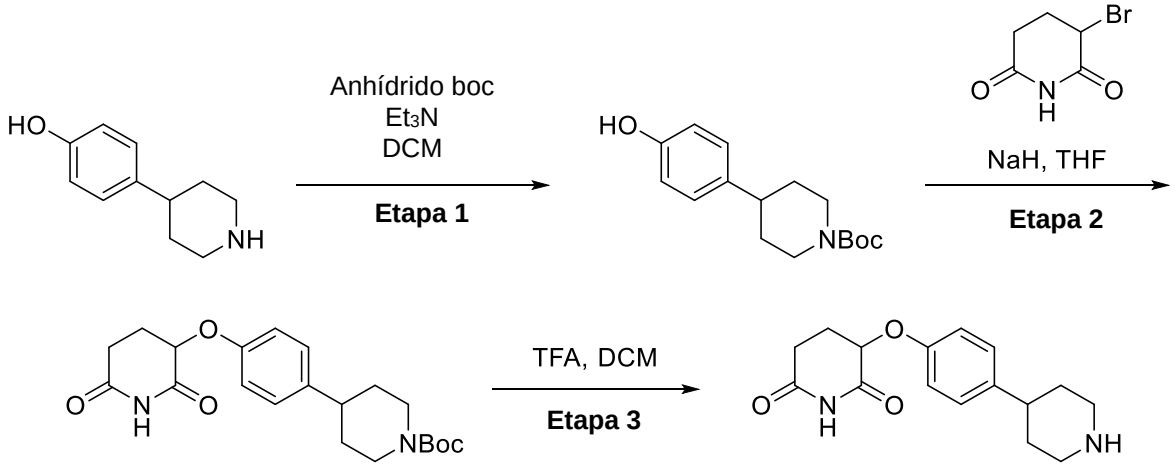
A una solución agitada de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,18 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió HCl (4 M, 5 mL) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0-28 °C durante 2 horas y se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se lavó con éter dietílico (10 mL x 2) para producir 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona sal de HCl (0,4 g, 1,06 mmol, 89,45 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 324,09 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(4-(piperidin-4-il)bencil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



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

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 en 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:

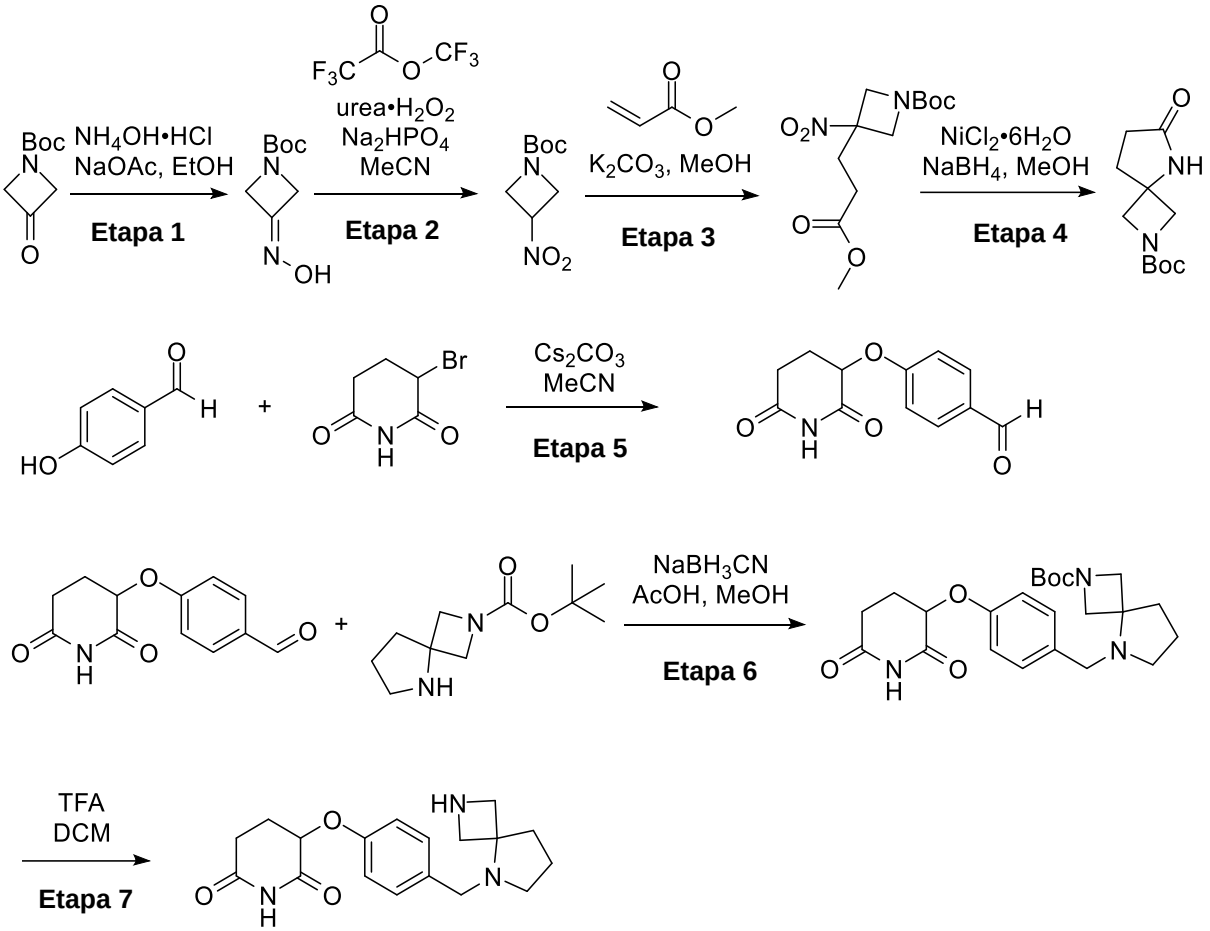
Se añadió lentamente hidruro de sodio (93,78 mg, 3,61 mmol) a una solución agitada de 4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,61 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Se enfrió nuevamente a 0 °C antes 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. La evolución de la reacción se controló por 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 por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 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 hora. A continuación, 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-[4-(2,5-diazaespiro[3.4]octan-5-ilmetil)fenoxi]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 g, 1,17 mol) en etanol (2000 mL), clorhidrato de hidroxilamina (162,37 g, 2,34 mol, 97,23 mL) y acetato de

sodio, anhidro (383,33 g, 4,67 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 75-80 °C. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se evaporó para producir 3-(hidroxiimino) azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (198 g, 1,02 mol, 87,38 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 4,50 (d, J=10,8 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 3-hidroxiiminoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (135 g, 725,00 mmol) en acetonitrilo (1800 mL), se añadió peróxido de hidrógeno de urea (409,20 g, 4,35 mol) e hidrogenofosfato de disodio (617,52 g, 4,35 mol). Luego se añadió lentamente (2,2,2-trifluoroacetil) 2,2,2-trifluoroacetato (456,82 g, 2,17 mol, 306,59 mL) (se observó exotermia) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3-4 horas a 60 ºC. -70 °C. Una vez completada la reacción como se muestra por TLC, la reacción se detuvo con agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (15-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-nitroazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 g, 280,89 mmol, 38,88 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5,20-5,10 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3:

Una solución agitada de 3-nitroazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 24,73 mmol) en metanol (50 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonato de potasio (5,13 g, 37,09 mmol) seguido de acrilato de metilo (2,55 g, 29,67 mmol, 2,67 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a esta temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 15-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 3-(3-metoxi-3-oxo-propil)-3-nitro-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 13,18 mmol, 53,31 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4,46 (d, J=10 Hz, 2H), 4,04 (d, J=10 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,38 -2,34 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 4: una solución de 3-(3-metoxi-3-oxo-propil)-3-nitro-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, 138,75 mmol) en metanol (400 mL) se enfrió a -10 °C y se añadió borohidruro de sodio (15,75 g, 416,24 mmol). Luego se añadió en porciones durante 1 hora cloruro de níquel (II) hexahidratado, 98 % (23,67 g, 83,25 mmol) (el color de la solución cambió de verde a negro). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -10 °C. Una vez completada la reacción,

como se muestra por TLC, la reacción se inactivó con una solución de carbonato de potasio (76,6 g en 80 mL de agua) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró *al vacío* para obtener un líquido gomoso marrón. El producto bruto se trituró con pentano y se evaporó para dar el producto 2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-carboxilato de terc-butilo (25 g, 104,96 mmol, 75,65% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (s, 1H), 3,86 (s, 4H), 2,23-2,15 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (20 g, 163,77 mmol, 17,70 mL) en ACN (300 mL) se le añadió carbonato de dicesio (160,08 g, 491,32 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 70 °C. Luego se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (73,11 g, 380,77 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 18 horas a 70 °C. La evolución de la reacción se monitoreó mediante TLC/LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]benzaldehído (10,26 g, 43,70 mmol, 26,68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 234,35 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

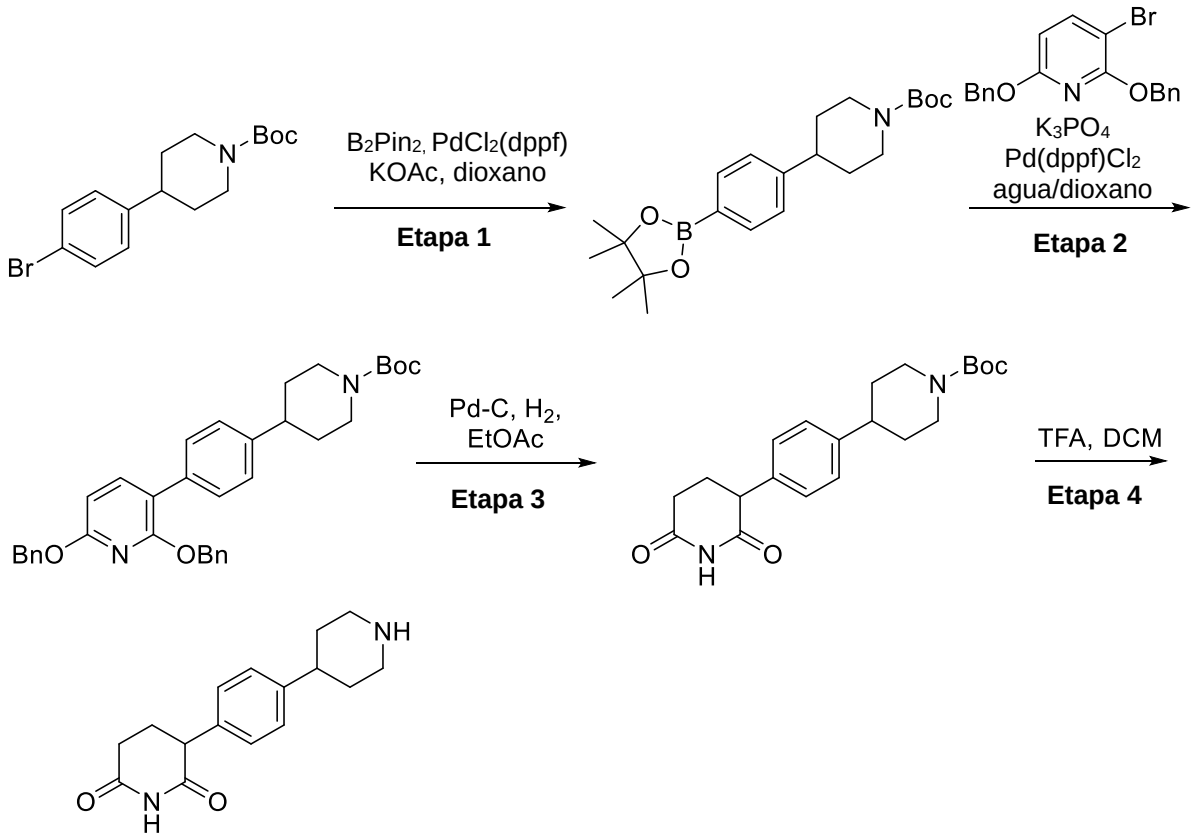
En un tubo sellado, una solución de 4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]benzaldehído (0,250 g, 1,07 mmol), 2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-carboxilato de terc-butilo (227,56 mg, 1,07 mmol), ácido acético (0,250 g, 4,16 mmol, 238,10 µl) en metanol (3 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. Luego, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (134,72 mg, 2,14 mmol) y se agitó durante 16 horas a esta temperatura. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir 5-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenilo]metil]-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 345,74 µmol, 32,25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 430,42 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución de 5-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]metil]-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 349,24 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (398,20 mg, 3,49 mmol,

269,05 µl) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (5 mL) para producir sal de TFA de 3-[4-(2,5-diazaespiro[3,4]octan-5-ilmetil)fenoxi]piperidin-2,6-diona (0,150 g, 312,30 µmol, 89,42 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 330,08 $[M+H]^+$.

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 por 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 ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (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 en 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-dioxaborlan-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-dioxaborlan-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 ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro(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 celite 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 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 de color 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 $[M+H]^+$.

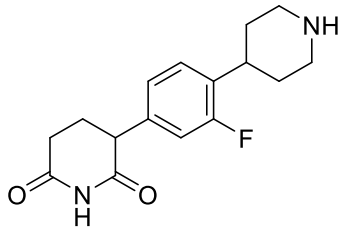
Etapa 3: Una solución de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (14 g, 25,42 mmol) en acetato de etilo (420 mL) se añadió a 10 % en peso de paladio sobre carbón (14 g, 25,42 mmol), y la reacción se agitó bajo presión de hidrógeno (70 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, el catalizador se filtró a través de celite 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 la evolución de la reacción se controló por LC-MS y TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto

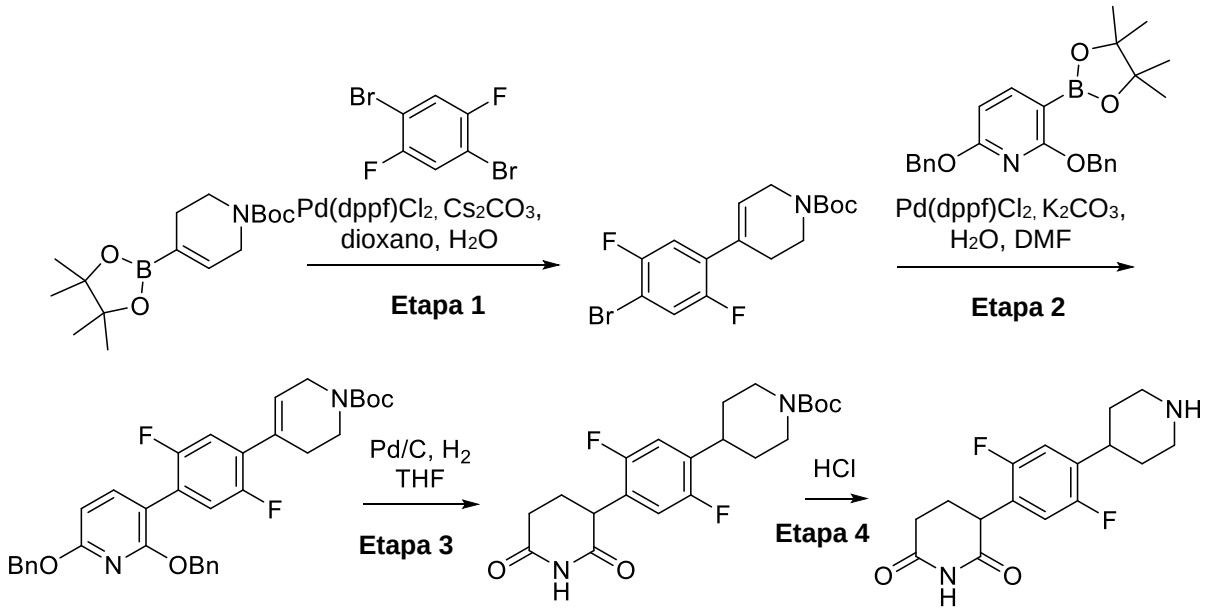
bruto, que se trituró con éter dietílico para obtener el producto deseado sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (250 mg, 404,22 µmol, 60,22 % de rendimiento) como un líquido marrón. LC-MS(ES-): *m/z* 371,23 $[M-H]^-$.

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



Los procedimientos fueron sustancialmente similares a los de la 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 usó hidróxido de paladio en lugar de paladio para la etapa 3. LC-MS (ES^+): *m/z* 291,37 $[M+H]^+$.

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



Etapa 1:

Se desgasificó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (10 g, 32,34 mmol),1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (9,67 g, 35,57 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (2,37 g, 3,23 mmol), carbonato de cesio (42,15 g, 129,36 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (20 mL) y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2.

Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la suspensión se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se diluyó con agua (200 mL x 2) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mLx2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1). El compuesto 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,16 g, 11,31 mmol, 34,96 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 317,9 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,7 g, 12,56 mmol) en agua (10 mL) y 2,6 -bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (5,24 g, 12,56 mmol) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (918,98 mg, 1,26 mmol) y carbonato de potasio (5,21 g, 37,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1). El compuesto 4-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6,4 g, 10,95 mmol), 87,16 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 585,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

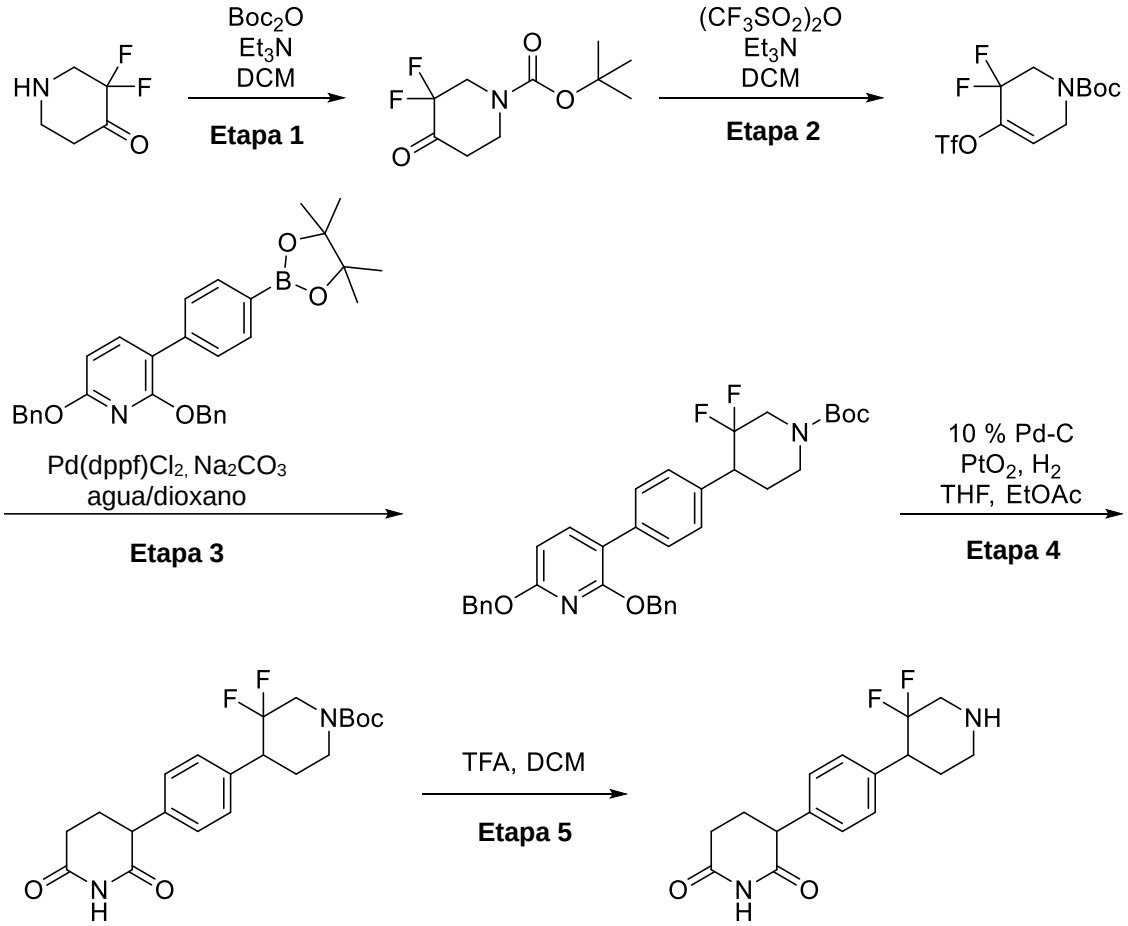
A una solución de 4-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2,5-difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6,4 g, 10,95 mmol) en THF (60 mL) se añadió Pd/C (1,75 g, 1,64 mmol, 0,1 pureza) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó tres veces con H_2. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 5 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo indicado por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. El compuesto 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 6,29 mmol, 57,49 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 353,1 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo (4 g, 9,79 mmol) y HCl (16,00 g, 438,83 mmol, 20 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, como se muestra por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El compuesto 3-(2,5-difluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona HCl (3,4 g, 9,76 mmol, 99,69 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 309,2 $[M+H]^+$.

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. A continuación, se añadió carbonato de terc-butoxicarbonilo (969,18 mg, 4,44 mmol, 1,02 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. Luego, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y la capa orgánica se lavó con 10 mL de salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto como un material gomoso marrón. (700 mg, 48,25 % de rendimiento). NMR ^1H (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, 9 H). 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 trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (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 finalizar, la reacción se inactivó con agua (3 × 50 mL) y se extrajo con DCM (3 × 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Devisil-sílice, acetato de etilo/éter de petróleo al 7 %) para producir 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 $[M-100+H]^+$.

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-dioxaborlan-2-il)fenil]piridina (5,64 g, 11,44 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se añadió carbonato de sodio (2,52 g, 23,82 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (697,26 mg, 952,93 µmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas a 60 °C y la evolución se controló mediante TLC y LC-MS. Al completarse la reacción, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto, que se purificó por 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:

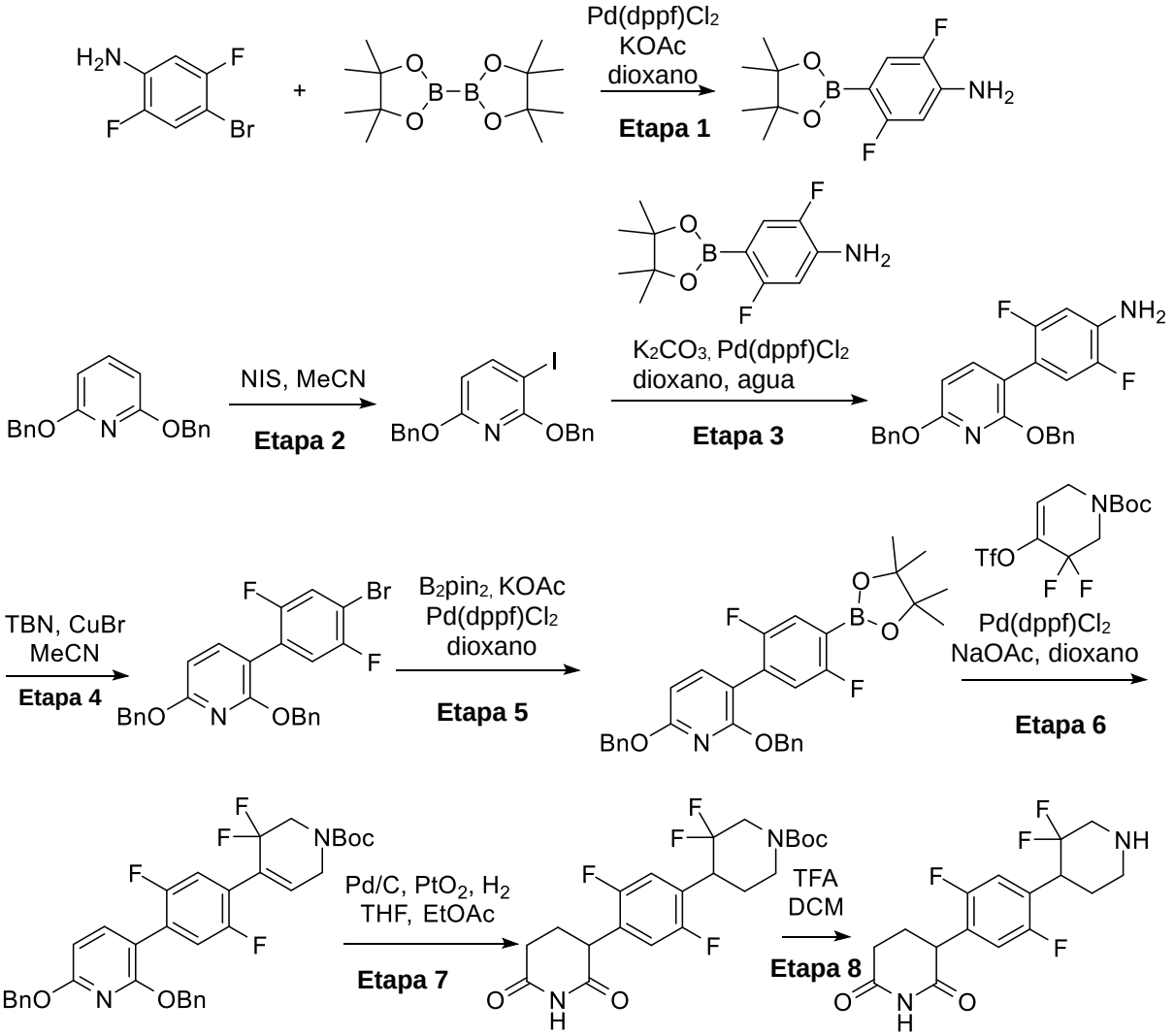
A la solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,42 mmol) en THF (40 mL), acetato de etilo (10 mL) se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbón húmedo (1,82 g, 17,10 mmol) y dioxoplatino (932,15 mg, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno y la evolución de la reacción se controló mediante TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite mediante el uso de 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) bajo nitrógeno y la reacción se agitó a 0-28 °C durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se evaporó a sequedad y se lavó con éter dietílico (10 mL x 2) para producir 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 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-2,5-difluoro-anilina (5,2 g, 25,00 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (12,70 g, 50,00 mmol) en dioxano (3 mL) se añadió acetato de potasio (7,36 g, 75,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (1,02 g, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 100 °C durante 12 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice davisil, acetato de etilo al 12 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,5-difluoro-4-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)anilina (7 g, 11,36 mmol, 45,46 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 255,46 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxipiridina (6 g, 20,59 mmol) en acetonitrilo (200 mL) se le añadió 1-yodopirrolidin-2,5-diona (4,63 g, 20,59 mmol) a 0 °C. Luego, la reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 2 horas, mientras se controlaba por LCMS y TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se extrajo con agua fría (100 mL) y acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se lavó con pentano para dar el producto 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (6 g, 9,06 mmol, 43,99 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 418,28 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

En un tubo sellado, a una solución de 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (10 g, 23,97 mmol) y 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborlan-2-il)anilina (7,34 g, 28,76 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (0,3 mL) se añadió carbonato de potasio, anhidro, 99 % (9,94 g, 71,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de añadir ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (1,75 g, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 110 °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 (gel de sílice, malla 200-400, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para producir 4-(2,6-dibenciloxi-3- piridil)-2,5-difluoro-anilina (6 g, 12,90 mmol, 53,83 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 419,22 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de bromuro de cobre (I) (2,06 g, 14,34 mmol, 436,72 µl), nitrito de terc-butilo (2,96 g, 28,68 mmol, 3,41 mL) en acetonitrilo (50 mL) se enfrió a 0 °C. Luego, 4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoroanilina (6 g, 14,34 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y se añadió a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La reacción se calentó lentamente

hasta 25 °C y se agitó durante 16 horas y se controló por TLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2) y la capa orgánica se concentró *al vacío* para producir 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo -2,5-difluoro-fenil)piridina (4,4 g, 7,27 mmol, 50,70 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 482,28 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un tubo sellado, a una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)piridina (4,4 g, 9,12 mmol) y (4,4,5,5-tetrametil-2 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,63 g, 18,25 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió acetato de potasio (2,69 g, 27,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (333,75 mg, 456,13 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y luego se agitó a 110 °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 Davisil, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para producir 2,6-dibenciloxi-3-[2,5-difluoro- 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil]piridina (5,6 g, 4,97 mmol, 54,52 % de rendimiento) como un aceite de color marrón pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 530,46 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

En un tubo sellado, a una solución de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 8,17 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (5,19 g, 9,80 mmol) en dioxano (120 mL) se añadió acetato de sodio, anhidro (2,01 g, 24,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de añadir ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (298,83 mg, 408,40 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 110 °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 (gel de sílice, malla 200-400, acetato de etilo al 12 % en éter de petróleo) para producir 4-[4-(2, 6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 3,25 mmol, 39,79 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 621,43 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

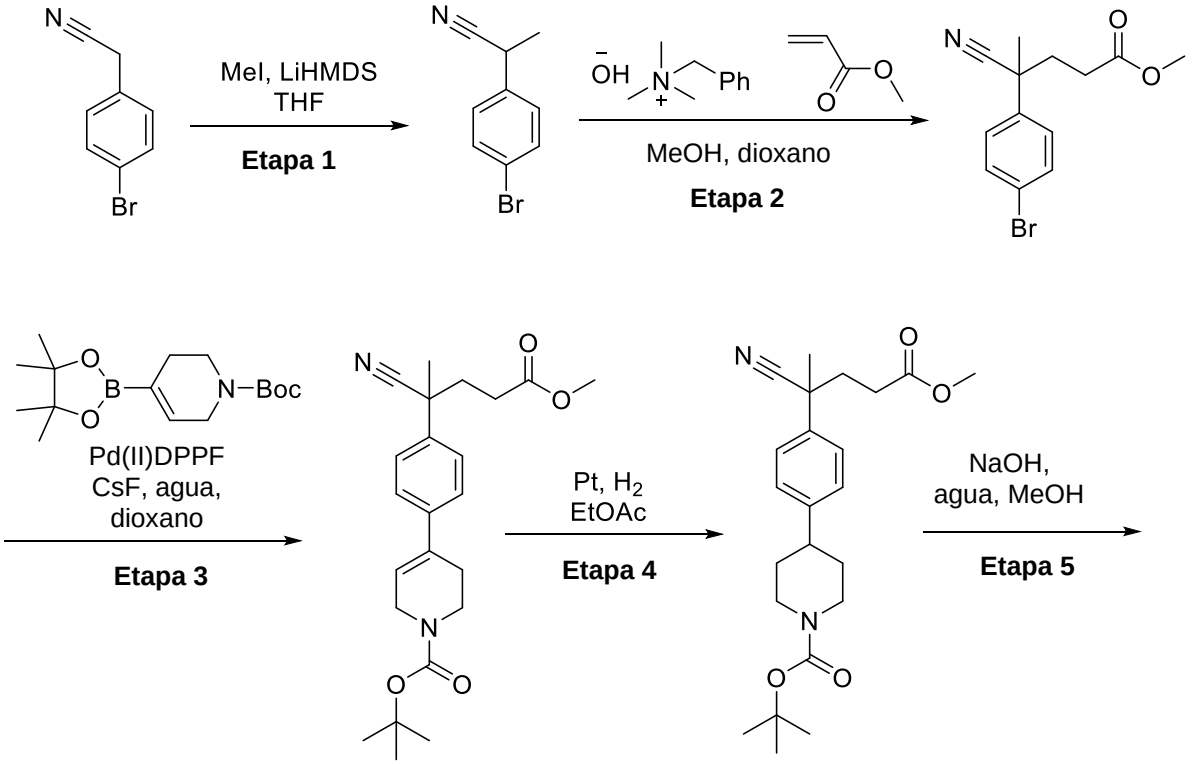
A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de

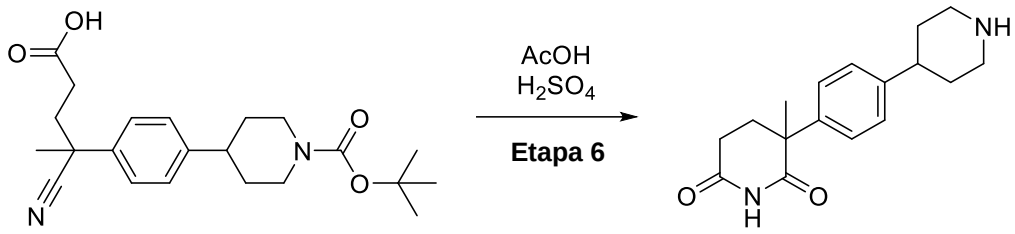
terc-butilo (2,6 g, 4,19 mmol) en THF (20 mL) y acetato de etilo (80 mL), se añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (445,82 mg, 4,19 mmol), óxido de platino (IV) hidratado (1,03 g, 4,19 mmol), se añadieron a la reacción y la mezcla se agitó bajo un globo de H_2 durante 16 horas. La reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,46 g, 1,95 mmol, 46,58 % de rendimiento) como una masa pegajosa de color marrón pálido. LC-MS (ES^-): *m/z* 443,41 $[M-H]^-$.

Etapa 8:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,46 g, 3,29 mmol) en DCM (50 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1,87 g, 16,43 mmol, 1,27 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se controló por LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se lavó con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo (70 mL) para proporcionar sal de TFA de 3-[4-(3,3-difluoro-4-piperidilo)-2,5-difluoro-fenilo]piperidin-2,6-diona (0,6475 g, 1,26 mmol, 38,34 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 345,15 $[M+H]^+$.

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 bajo 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 x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre 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. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 % m/m en metanol (796,15 mg, 1,90 mmol) y 2-(4- bromofenil)propanonitrilo (1 g, 4,76 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 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 en 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 (1,32 g, 4,25 mmol), ciclopentilo(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (129,71 mg, 177,27 µmol) y fluorocesio (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 en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (50 mL), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre 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 $[M+H\text{-}Boc]^+$.

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) paladio al 5 % sobre pasta de carbón 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 horas. La mezcla de reacción se filtró y se 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 utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 423,3 $[M+Na]^+$.

Etapa 5:

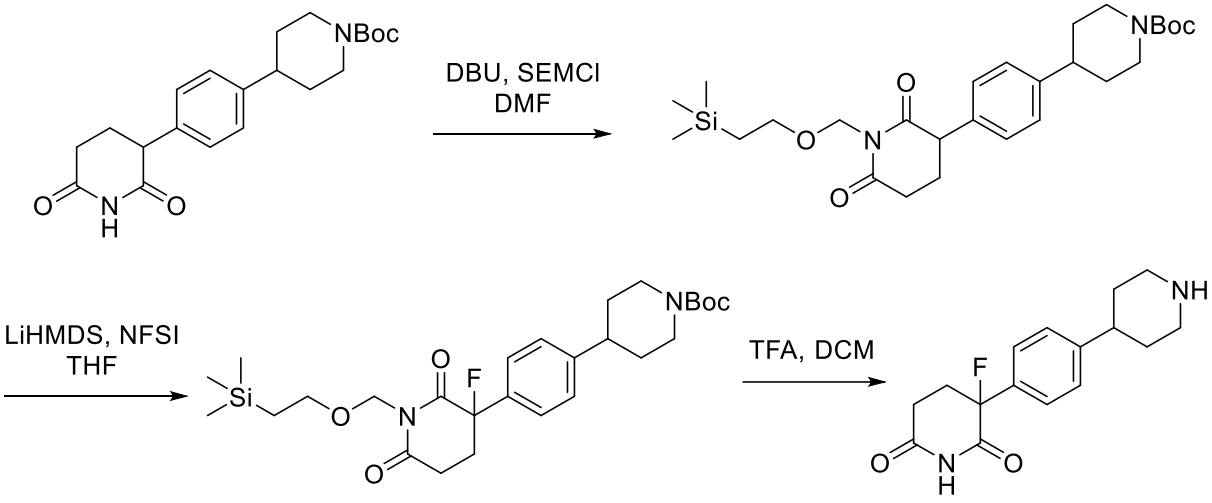
A una solución de 4-[4-(1-ciano-4-metoxi-1-metil-4-oxo-butil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,7 g, 29,21 mmol) en agua (10 mL) y metanol (100 mL) se añadió hidróxido de sodio, perla (2,34 g, 58,43 mmol, 1,10 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH, se diluyó con H2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Se ajustó el pH de la capa acuosa con HCl 1M a 5 y se extrajo con DCM (100 mL × 3), se secó en 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) como sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. ^1H 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 de 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: 330 g Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40 µm; 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. ^1H 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-fluoro-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,4 g, 22,55 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 1,8- diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6,87 g, 45,11 mmol, 6,73 mL) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5,64 g, 33,83 mmol, 5,99 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,2 g, 11,59 mmol, 51,40 % de rendimiento) como líquido gomoso de color amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 501,36 $[M-H]^-$.

Etapa 2:

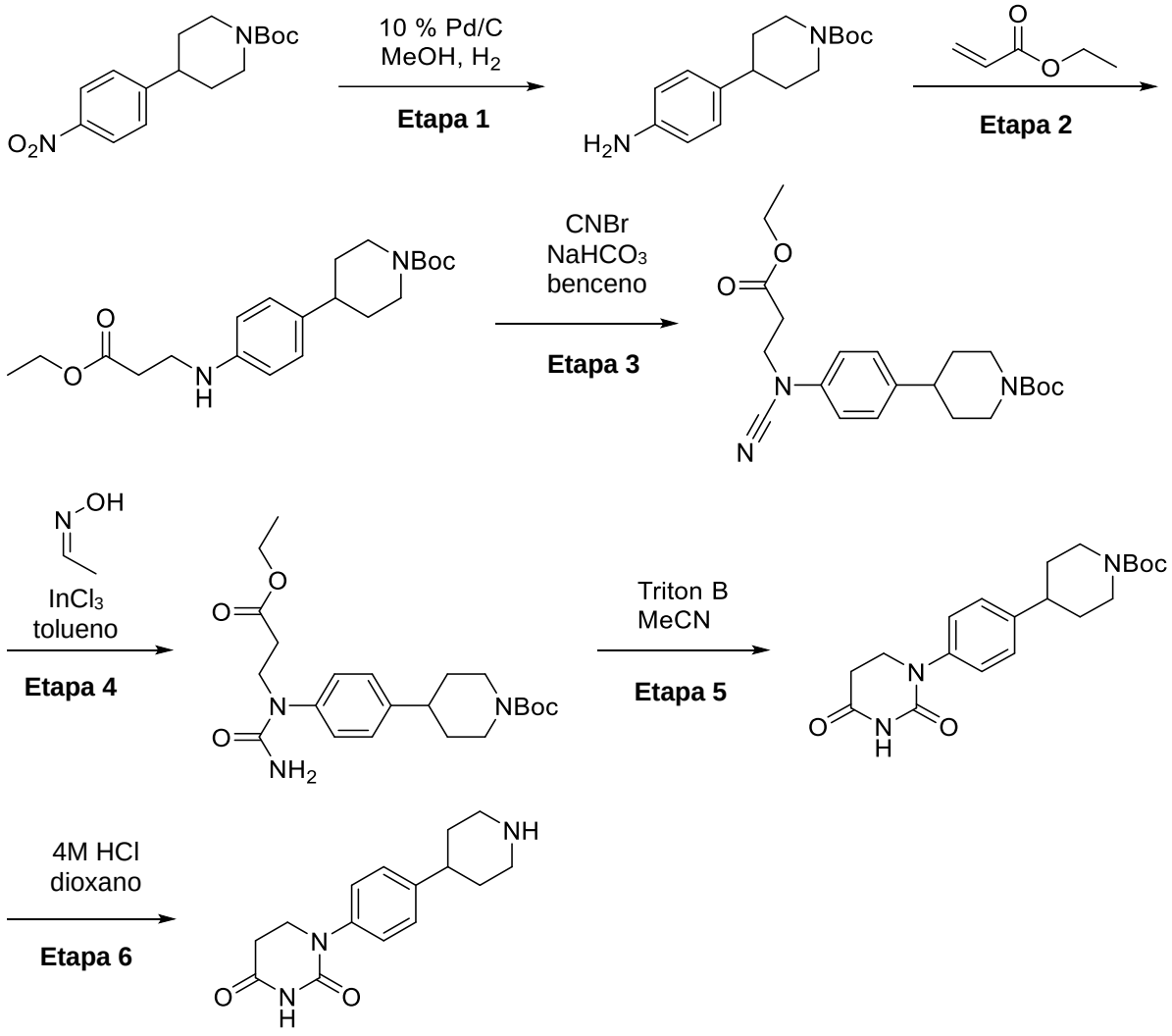
A una solución agitada de 4-(4-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 11,94 mmol) en THF (120 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (3,99 g, 23,87 mmol) y N-fluorobenceno sulfonimida (3,76 g, 11,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos. La evolución de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a

presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-(3-fluoro-2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-ilo)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g, 1,78 mmol, 14,88 % de rendimiento) como líquido gomoso de color amarillo. LC-MS(ES-): *m/z* 519,29 $[M-H]^-$.

Etapa 3:

A una solución de 4-[4-[3-fluoro-2,6-dioxo-1-(2-trimetilsililetoximetil)-3-piperidil]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,580 g, 1,11 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (1,27 g, 11,14 mmol, 858,13 µL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar sal de TFA de 3-fluoro-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (0,580 g, 1,00 mmol, 90,14 % de rendimiento) como un semisólido de color blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 291,22 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-[4-(4-piperidil)fenil]hexahidropirimidin-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 mediante el uso de un hidrogenador parr durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de celite 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 blancuzco 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. La evolución de la reacción se controló por 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 en sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó con CombiFlash® mediante el uso de 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 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

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), se añadió simultáneamente bromuro de carbononitrido (6,75 g, 63,75 mmol, 3,34 mL) y bicarbonato de sodio (5,36 g, 63,75 mmol), y 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 en sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar un residuo bruto, que se purificó por 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 siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 364,4 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

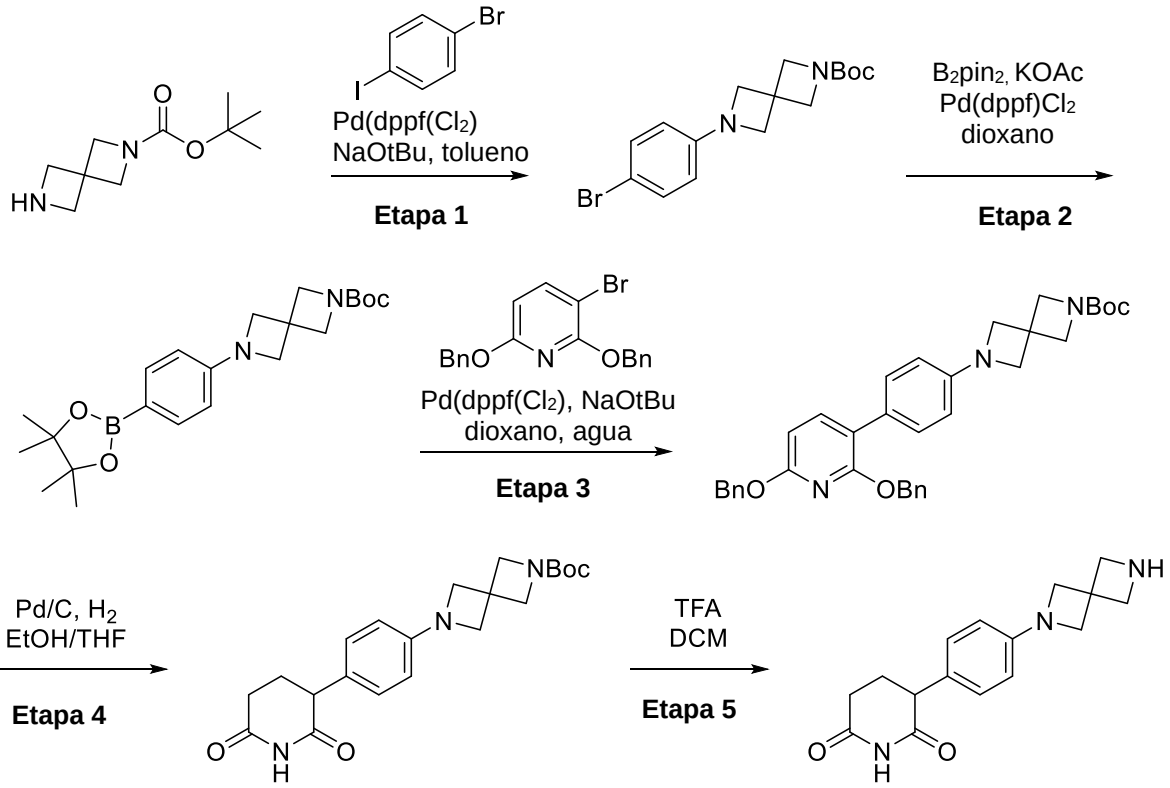
Etapa 5:

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 por 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 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

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. Una vez completada la reacción, como se evidencia en LC-MS, los volátiles se eliminan al vacío para proporcionar sal 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-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

En un tubo Schlenk de 50 mL, se desgasificó 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (8,0 g, 40,35 mmol) y 1-bromo-4-yodo-benceno (11,42 g, 40,35 mmol) en tolueno (80 mL) con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadieron [1,1′-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (3,30 g, 4,04 mmol) y terc-butóxido de sodio (19,39 g, 201,75 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 65 °C durante 60 horas y se controló por TLC y UPLC. Después del consumo completo del material de partida, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 6-(4-bromofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (8,5 g, 22,85 mmol, 56,64 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 354,9 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, a una solución agitada de 6-(4-bromofenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 14,15 mmol) en dioxano (60 mL) se añadió (pinacolato)diborón (5,03 g, 19,82 mmol) seguido de acetato de potasio (4,17 g, 42,46 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de $Pd(dppf)Cl_2$(1,16 g, 1,42 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, antes de calentarse a 90 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una capa de celite

y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para dar 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5,1 g, 12,35 mmol, 87,24 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 401,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (0,5 g, 1,35 mmol) y 6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (648,75 mg, 1,62 mmol) en dioxano (4,00 mL) y agua (2 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (389,36 mg, 4,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos antes de añadir ciclopentilo(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (197,63 mg, 270,10 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida a 50 °C. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 6-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, 596,33 µmol, 44,16 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 564,45 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

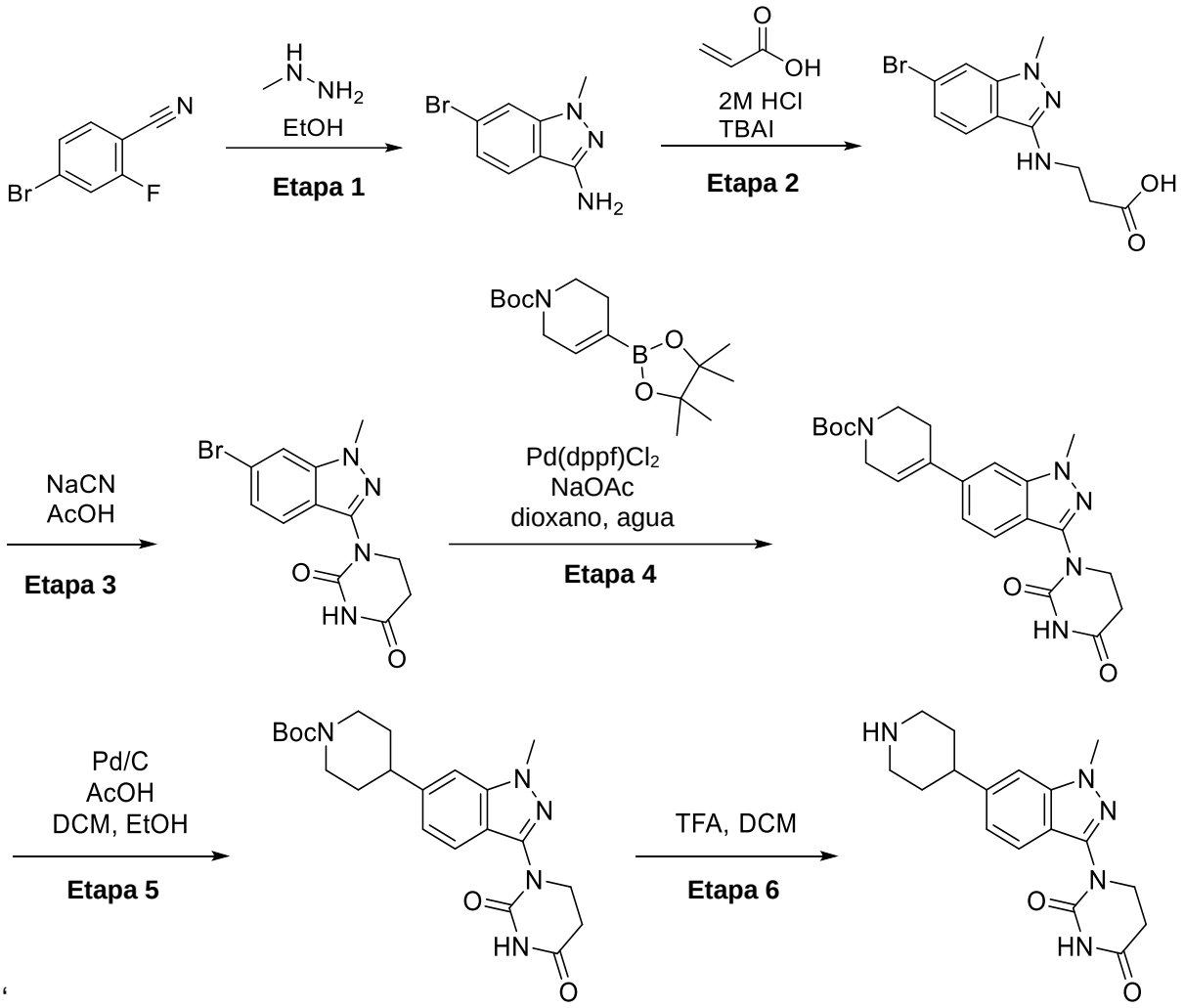
A una solución agitada de 6-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)fenil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 532,21 µmol) en etanol (20 mL) y THF (20 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón húmedo (0,3 g, 2,82 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo un globo de hidrógeno. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida a 45 °C. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 6-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 350,35 µmol, 65,83 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 386,36 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 6-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 259,43 µmol) en DCM (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (147,90 mg, 1,30 mmol, 99,93 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 40 °C para producir sal de TFA de

3-[4-(2,6-diazaespiro[3.3]heptán-2-il)fenil]piperidin-2,6-diona (0,1 g, 239,18 µmol, 92,19 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 286,32 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidin-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 autoclave (1000 mL) durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (2000 mL) y se agitó bien durante 30 minutos. La masa solidificada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó bien para producir 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (25 g, 105,05 mmol, 84,05 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. 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 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 esta temperatura. 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 un pH de 6,5 a 7 con solución 2 M de $NaHCO_3$ (1000 mL) con buena agitación. La precipitación sólida se filtró, se lavó con exceso de agua helada y se secó bien para obtener ácido 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (54 g, 163,30 mmol, 73,84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. 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 sodio cianato, 95 % (46,67 g, 717,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas y la evolución se controló por TLC. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo Büchner y se lavó con agua (2 × 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 blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 323,27 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (15 g, 46,42 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-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(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (3,40 g, 4,64 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más 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 por cromatografía en columna (gel de sílice, 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:

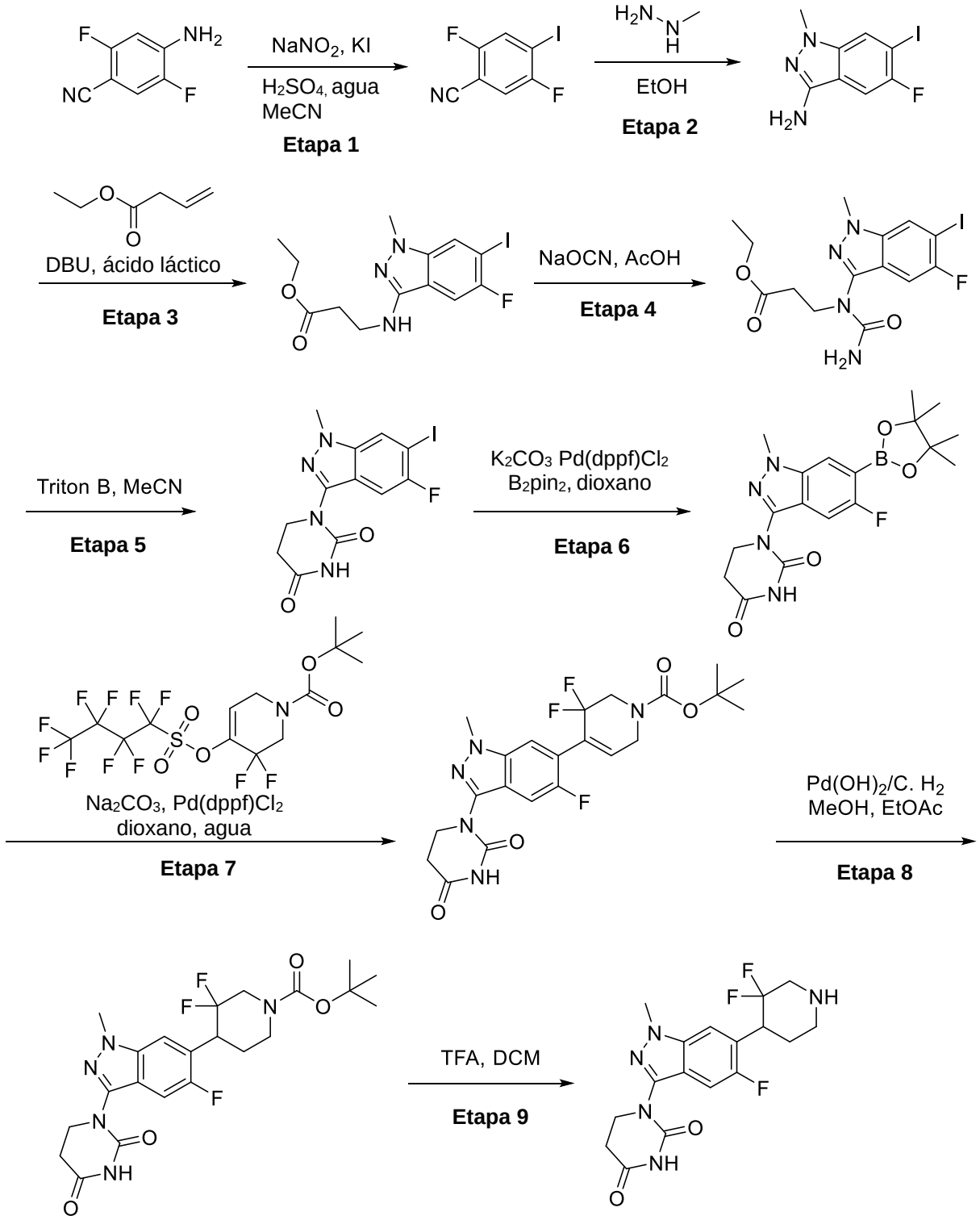
Una solución de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 8,46 mmol) en etanol (30 mL) y DCM (10 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido acético glacial (508,09 mg, 8,46 mmol, 3 mL) a un hidrogenador Parr

Shaker. Se añadió paladio sobre carbón, 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. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH al 10 %/DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 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 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (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 la evolución 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 de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidin-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-difluoro-4-piperidil)-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 5000 mL, a una solución de 4-amino-2,5-difluoro-benzonitrilo (50 g, 324,43 mmol) en agua helada (150 mL) y ácido sulfúrico (150 mL) a 0 °C se añadió acetonitrilo (200 mL). Se añadió nitrito de sodio (40,29 g, 583,97 mmol, 18,57 mL) en agua (120 mL) a 0 °C durante un período de 1 hora y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 1 hora. Luego se añadió yoduro

de potasio (107,71 g, 648,86 mmol) en agua (120 mL) a 0 °C y se agitó durante 80 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio a 0 °C, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (1000 mL) y se secó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 230-400, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 2,5-difluoro-4-yodo-benzonitrilo (45 g, 152,83 mmol, 47,11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. El producto fue llevado directamente a la siguiente etapa. RMNNMR ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21-8,17 (m, 2H), 8,02-7,99 (m, 2H).

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 mL, a una suspensión de 2,5-difluoro-4-yodo-benzonitrilo (70 g, 264,15 mmol) en etanol (700 mL) se añadió metilhidrazina en agua al 85 % (57,27 g, 1,06 mol, 65,83 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (1800 mL). Después de que se formó el sólido, se agitó durante otros 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (1200 mL), éter de petróleo (1200 mL) y se secó a presión reducida para dar 5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol- 3-amina (45 g, 147,52 mmol, 55,85 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 292,0 [M+H]$^+$.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 mL, a una suspensión de 1,8-diazabiciclo[5.4.0] undec-7-eno (36,98 g, 242,92 mmol, 36,26 mL) se añadió solución acuosa de ácido láctico al 85 % (21,88 g, 242,92 mmol, 18,24 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción anterior se le añadió 5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-amina (57 g, 186,86 mmol) y but-3-enoato de etilo (149,30 g, 1,31 mol, 158,83 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 mL), se lavó con salmuera (300 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para dar 3-[(5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato de etilo (55 g, 125,74 mmol, 67,29 % de rendimiento) como un semisólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 392,0 [M+H]$^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 mL había una suspensión bien agitada de 3-[(5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato de etilo (55 g, 125,74 mmol) en ácido acético (550 mL) y se añadió cianato de sodio (16,35 g, 251,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se inactivó con bicarbonato de sodio al 10 % (1300 mL) y se extrajo con diclorometano (600 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 10 % (500 mL), salmuera (400 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 230-400, 90-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 3-[carbamoil-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato de etilo (40 g, 89,56 mmol, 71,23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 435,0 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 1000 mL había una solución bien agitada de3-[carbamoil-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato de etilo (67,4 g, 150,91 mmol) en acetonitrilo (330 mL) y se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio, 40 % en metanol (18,93 g, 45,27 mmol, 20,58 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo (330 mL) y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter de petróleo (500 mL), se secó a presión reducida para proporcionar 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil- indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (50,67 g, 128,25 mmol, 84,98 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 389,0 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

En un tubo sellado de 250 mL que contenía una solución agitada de 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (2,5 g, 6,44 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (7,07 g, 27,85 mmol) y acetato de potasio (5,47 g, 55,70 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir Pd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (1,52 g, 1,86 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas mientras se controlaba la evolución de la reacción mediante TLC y UPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Biotage®Isolera, producto deseado eluido al 60 % al 65 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 1-[5-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (2 g, 3,13 mmol, 48,65 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 389,3 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

En un tubo sellado de 250 mL que contiene una solución bien agitada de

1-[5-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3- il]hexahidropirimidin-2,4-diona (1,0 g, 2,58 mmol) y 3,3-difluoro-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,47 g, 2,83 mmol) en 1'4-dioxano (16 mL) y agua (4 mL) se añadió carbonato sódico (819,09 mg, 7,73 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se añadió [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (1:1) (210,20 mg, 257,60 µmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 2 minutos. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas se separaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, 50-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,84 mmol, 71,25 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. LC-MS (ES+): m/z 480,5 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

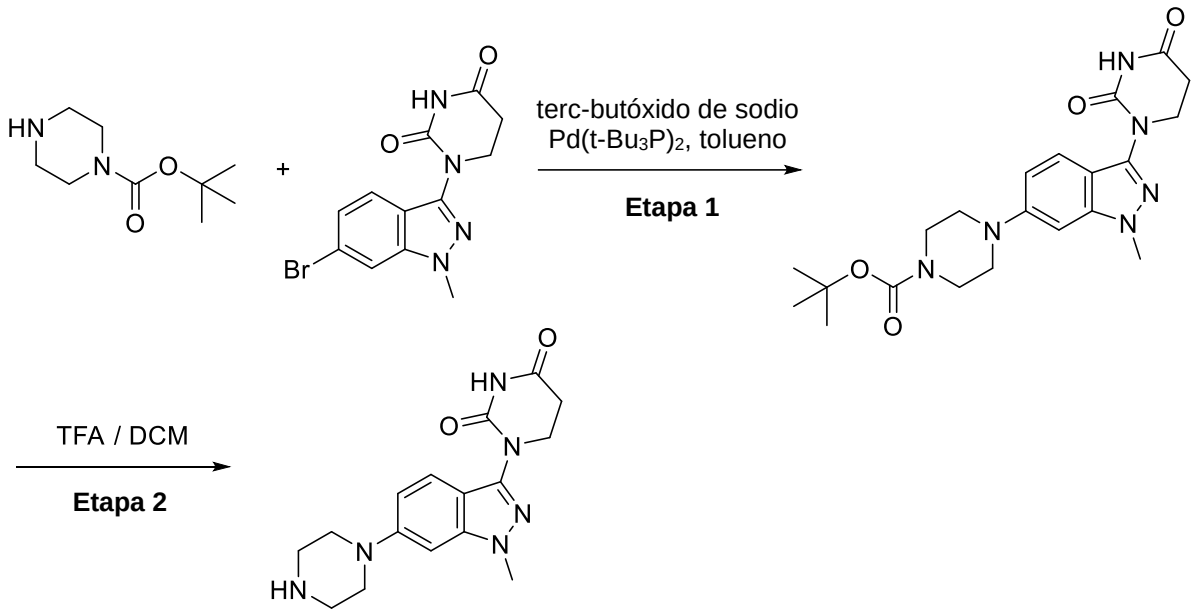
En un matraz de 25 mL que contiene una solución bien agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,92 mmol) en metanol anhidro (5 mL) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono, 20 % en peso, 50 % de agua (820,14 mg, 5,84 mmol) a temperatura ambiente. Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas bajo gas hidrógeno. La evolución de la reacción se controló por UPLC y TLC. Después de la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite en atmósfera de nitrógeno y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage® Isolera, producto deseado eluido de 10 % a 15 % de metanol en DCM) para producir 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,06 mmol, 36,15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 426,2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Etapa 9:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 mL que contiene una solución de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 145, 39 µmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno, 4M en 1,4-dioxano, 99 % (800,00 mg, 21,94 mmol, 1 mL) a 0 °C, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La evolución de la reacción se

controló por TLC y UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con éter dietílico para dar un producto sal de HCl de 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidilo)-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (60 mg, 119,77 µmol, 82,38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 382,2 $[M+H]^+$.

Síntesis de la 1-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

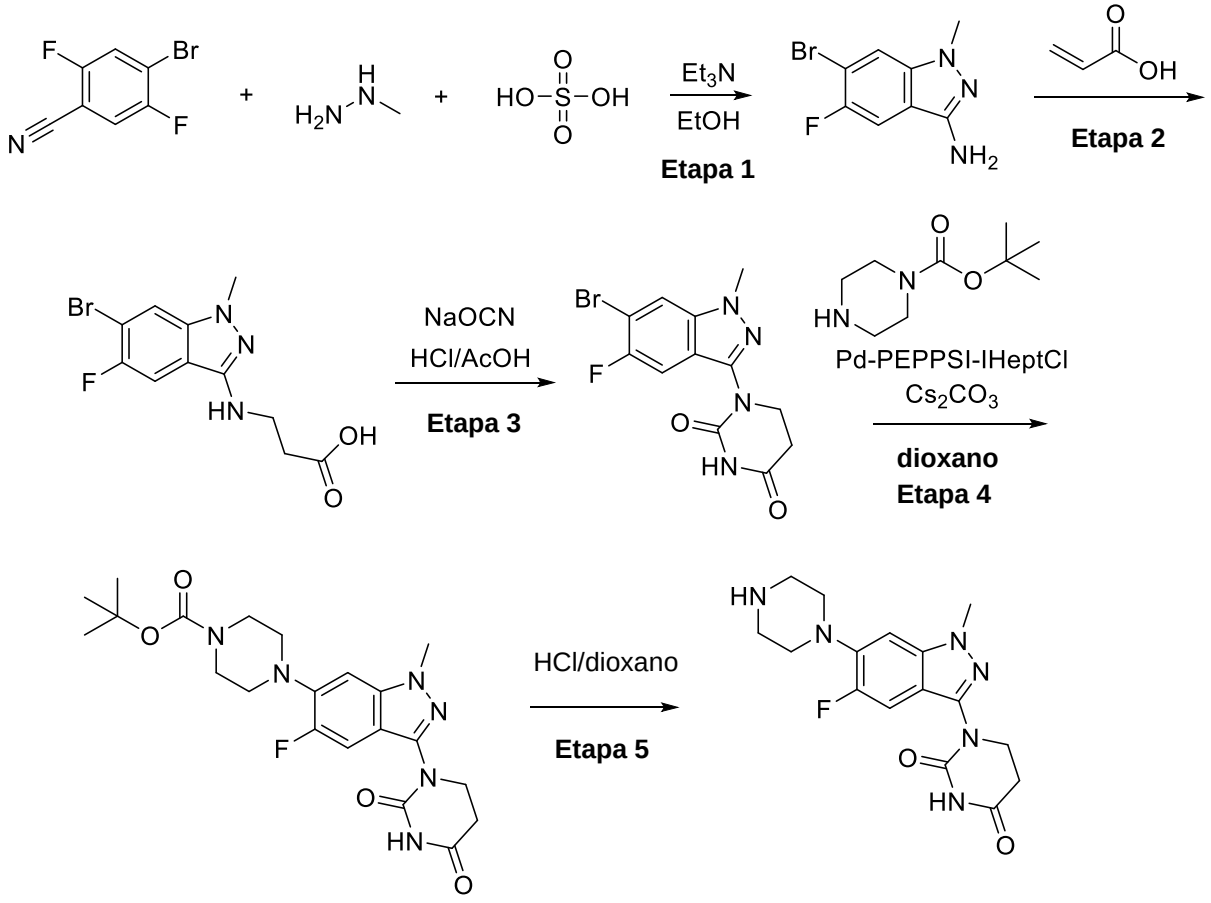
En un matraz de fondo redondo de 100 mL, a una solución agitada de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (0,5 g, 1,55 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (288,18 mg, 1,55 mmol) y terc-butóxido de sodio (297,40 mg, 3,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, luego se añadió $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (79,07 mg, 154,73 µmol), luego se desgasificó nuevamente durante 5 minutos. Se agitó a 110 °C durante 16 horas, mientras se controlaba la evolución de la reacción mediante LC-MS. La mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo, que se vertió en agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron para producir el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (30 mL) para producir 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,310 g, 614,96 µmol, 39,74 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 429,50 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de

4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 700,14 µmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1,48 g, 12,98 mmol, 1 mL) a 0 °C y se continuó agitando durante 6 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto bruto. El bruto se trituró en éter dietílico (20 mL) y el sólido se filtró y se secó para producir 1-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (0,280 g, 591,28 µmol, 84,45 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 329,30 $[M+H]^+$.

Síntesis de 1-(5-fluoro-1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo (10 g, 45,87 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió ácido sulfúrico de metilhidrazina (19,84 g, 137,62 mmol) y Et_3N (18,57 g, 183,49 mmol, 25,61 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. LC-MS mostró que el material de partida se había consumido por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla se enfrió a 30 °C, se añadió agua (300 mL). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (5 mL x 2) y luego se concentró a 40 °C al vacío para producir 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (6,5 g, 25,30 mmol, 55,16 % de rendimiento, 95 %

de pureza) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 245 [M+H]$^+$.

Etapa 2:

A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (22 g, 90,14 mmol) y ácido acrílico (9,74 g, 135,21 mmol, 9,28 mL) en 2 M ac. A HCl (220 mL) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (2,91 g, 9,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 12 horas. LC-MS mostró un consumo completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. Toda la mezcla de reacción se alcalinizó con una solución saturada de $NaHCO_3$ hasta pH=8. La solución se acidificó con ácido acético a pH=5. Se precipitó un sólido blanco, se filtró y se lavó con agua (250 mL), luego se secó a presión reducida para producir ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (28 g, 88,57 mmol, 98,26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 318,2 [M+H]$^+$.

Etapa 3:

A una solución de ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (26 g, 82,25 mmol) en AcOH (260 mL) se añadió NaOCN (11,36 g, 164,49 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. A la mezcla se añadió HCl (260 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. LC-MS mostró que el material de partida se había consumido por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (250 mL). La torta se secó al vacío para proporcionar 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (18 g, 47,63 mmol, 57,91 % de rendimiento, 90,26 % de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,59 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 - 3,90 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 2H)**.**

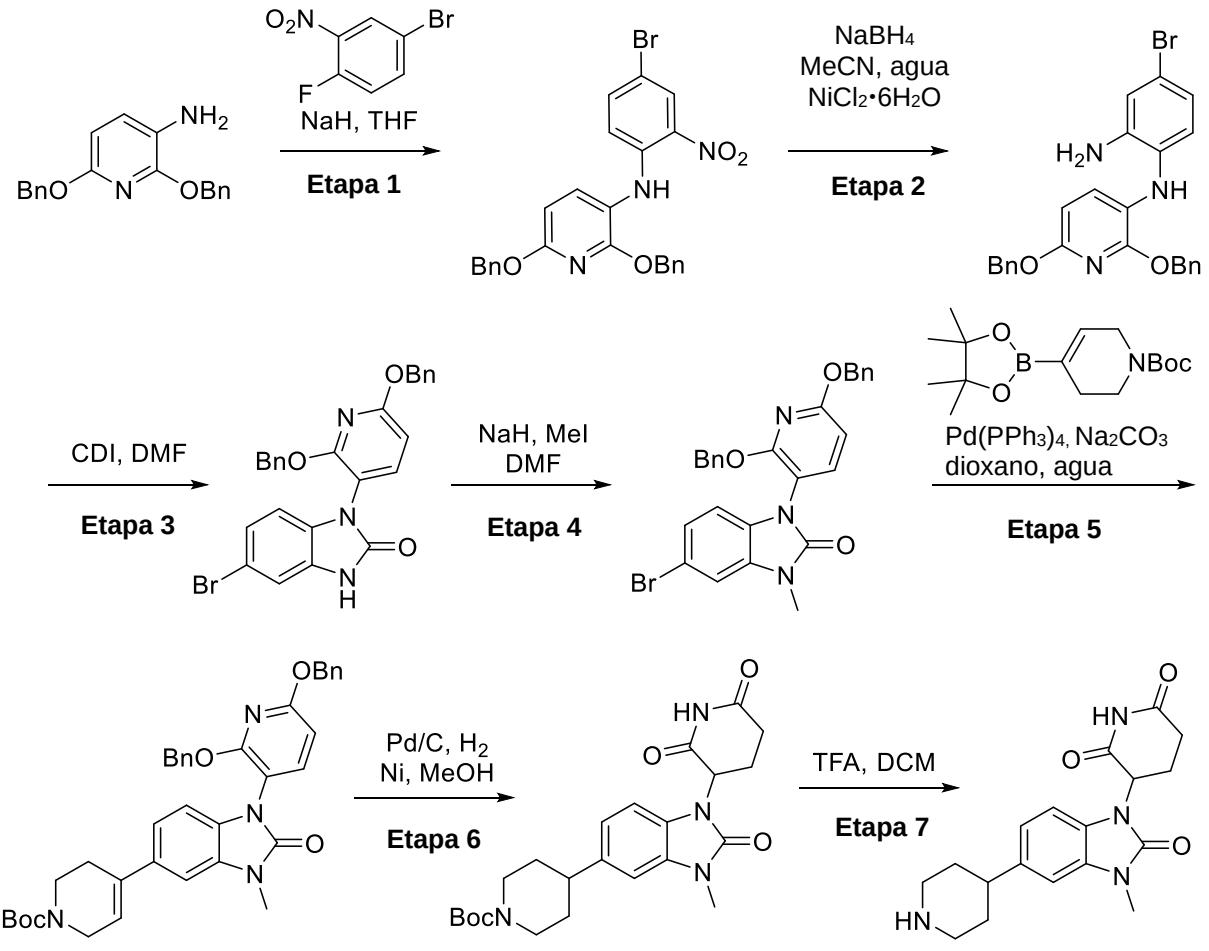
Etapa 4:

A una solución de 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (5 g, 14,66 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,19 g, 43,97 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (427,40 mg, 439,71 µmol) y Cs_2CO_3 (14,33 g, 43,97 mmol) a 25 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 16 horas. LC-MS mostró el consumo completo y la masa deseada detectada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con EtOAc (100 mLx3). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta un residuo que se trituró con EtOAc:MTBE (1:5). La suspensión se filtró y se secó para obtener 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 6,85 mmol, 46,76 % de rendimiento) como sólido gris. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ = 10,53 (s, 1H), 7,38 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,87(m, 2H), 3,52 (br s, 4H), 3,06 - 2,98 (m, 4H), 2,75 - 2,73 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 5:

Una solución de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 5,38 mmol) en 4M HCl/dioxano (30 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La TLC mostró que se consumió el reactivo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un residuo que se trituró con MTBE (200 mL), se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para obtener 1-(5-fluoro-1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (2 g, 4,70 mmol, 87,47 % de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ = 10,54 (s, 1H), 9,22 (br s, 2H), 7,41 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 - 3,88 (m, 2H), 3,31 (br s, 8H), 2,76 - 2,72 (m, 2H).

Síntesis de 3-[3-metil-2-oxo-5-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A la dispersión de hidruro de sodio (en dispersión oleosa) al 60 % en aceite mineral (53,51 g, 2,33 mol) se añadió THF (2300 mL) y la suspensión se enfrió a 5-10 °C. Se añadió una solución de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (230 g, 750,76 mmol) en THF (1400 mL) a 5-10 °C durante 20 minutos y se observó exotermia. La temperatura se mantuvo durante 30 minutos.

A esta solución se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno, 98 % (247,75 g, 1,13 mol, 138,41 mL) en THF (1600 mL) a 5-10 °C durante 20 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y la temperatura se mantuvo durante 16 horas. La TLC (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) confirmó la formación del producto. La masa de reacción se inactivó con agua al 10 % en THF (5 V) por debajo de 10 °C y se observó exotermia. Se añadió solución saturada de NaCl (10 V) por debajo de 15 °C y se calentó a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío. Se tomó la capa acuosa y se extrajo con DCM (15 V) y se mantuvo separada. La capa orgánica se combinó con el bruto y se lavó con agua (5 V) y se concentró totalmente al vacío a 45 °C. El bruto se cargó en DCM (2,5 V) a 45 °C y se mantuvo durante 15 min hasta la disolución, luego se añadió éter de petróleo (10 V) a 45 °C y se mantuvo durante 1 h 45 °C. Se enfrió a TA y se mantuvo durante 30 min. Se filtró y se lavó con éter de petróleo (2 x 3 V) para proporcionar 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (400 g, 686 mmol, 91 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 506,32 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Una solución de 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (50 g, 98,75 mmol) en ACN (450 mL) y agua (50 mL) se enfrió a 0-5 °C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (7,47 g, 197,49 mmol, 6,98 mL) durante 60 horas, durante las cuales se mantuvo la temperatura ambiente durante 4 horas. Se usó TLC para controlar la evolución de la reacción. Se añadió borohidruro de sodio (7,47 g, 197,49 mmol, 6,98 mL) a 0-5 °C y se mantuvo la temperatura durante 2 horas. Luego, la reacción se inactivó con solución de NH_4Cl al 10 % (5 V), se agregó agua (5 V), seguido de DCM (10 V), luego se agitó a TA durante 15 min. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 V) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 V) y se concentraron totalmente al vacío a 40 °C. Se usó éter de petróleo para separar el residuo (3 V), luego se cargó en EtOAc al 10 % en éter de petróleo (5 V) en un residuo bruto y se calentó a 45 °C. La temperatura se mantuvo a 45 °C durante 30 min, se enfrió a TA y se mantuvo durante 30 min. El producto puro se filtró y se lavó con éter de petróleo (3 V). LC-MS (ES^+): *m/z* 476,33 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A la solución agitada de 4-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)benceno-1,2-diamina (200 g, 419,85 mmol) en DMF (800 mL) se le añadió di(imidazol-1- il)metanona (177,00 g, 1,09 mol) a 25-35 °C y se observó exotermia. CDI se cargó como un solo lote. Se controló la temperatura inicial de 25 °C y se anotó la temperatura final de 35 °C a los 15 minutos. La reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. TLC mostró el consumo de material de partida. La reacción se cargó en agua (420 mL) a temperatura ambiente. Se formó una precipitación (Nota: la adición lenta requirió un mínimo de 1 h para escala a granel) y la mezcla se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua y éter de petróleo (2 x 35 mL). El producto

se secó al vacío durante 7 horas a 50 °C para producir 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-2-ona (200 g, 391,43 mmol, 93,23 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 502,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenzoxi-3-piridilo)-1H-bencimidazol-2-ona (108 g, 214,99 mmol) en DMF (1000 mL) se añadió hidruro de sodio en porciones (dispersión al 60 % en aceite mineral) (14,83 g, 644,96 mmol) a 0-28 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, seguida de la adición gota a gota de yoduro de metilo (almacenado sobre cobre) (31,16 g, 214,99 mmol, 13,37 mL) durante media hora. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el sólido resultante se obtuvo, se filtró y se secó al vacío. El sólido se extrajo con acetato de etilo, luego se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El compuesto bruto se lavó con pentano para dar el producto 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (95 g, 183,81 mmol, 85,50 % de rendimiento, 99,91 % de pureza) como un sólido marrón claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 516,14 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (20 g, 38,73 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL) y agua (40 mL) se añadió carbonato de sodio (12,32 g, 116,19 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (15,57 g, 50,35 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, luego se cargó con tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (2,24 g, 1,94 mmol) y se calentó a 90-100 °C durante 5 horas. TLC confirmó la formación de producto. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se tomó y se destiló totalmente al vacío a 45 °C. El producto bruto se disolvió en EtOAc (15 V) y se separó con agua (10 V). Las capas orgánicas se lavaron con agua (5 V), salmuera (5 V) y luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró *al vacío* a 45 °C y luego se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para producir 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (21 g, 33,06 mmol, 99 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 619,41 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

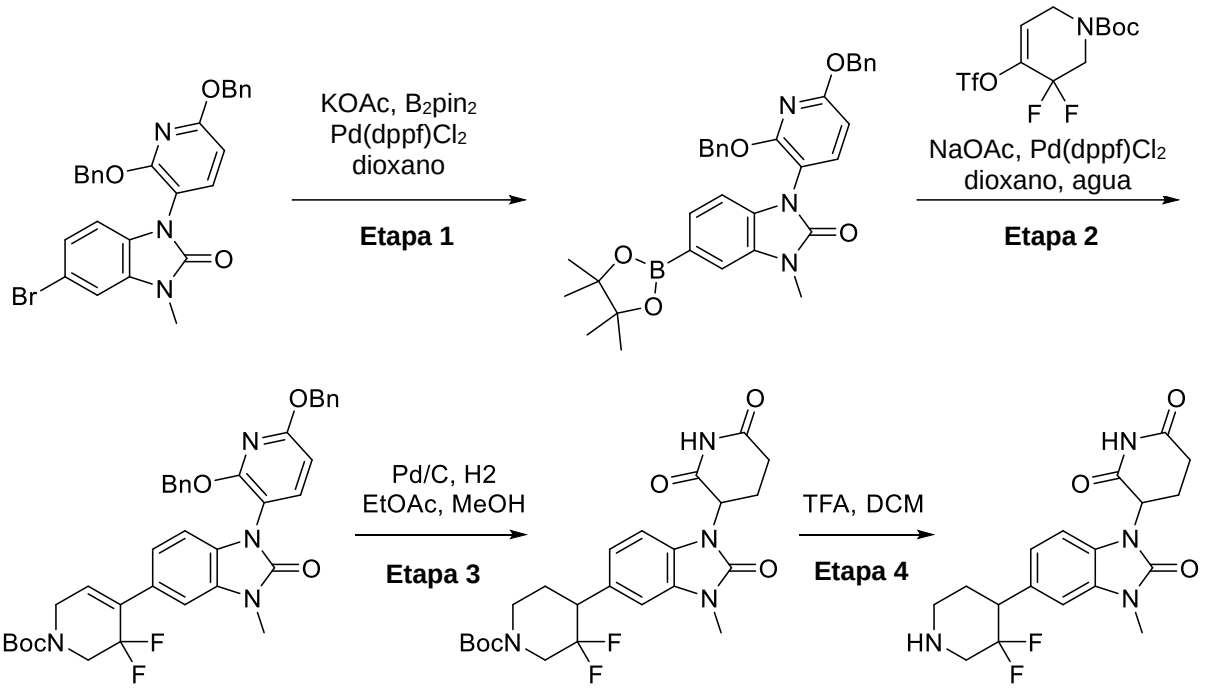
A una solución de 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, 64,65 mmol) en metanol (1600 mL) se le añadió aladio, 10 % sobre

carbono, tipo 487, seco (12,00 g, 112,76 mmol) y níquel (12,00 g, 204,45 mmol). Se aplicó gas hidrógeno (10 kg) y la reacción se mantuvo a 60-65 °C durante 16 horas. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró y se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se tomó y se destiló totalmente al vacío a 45 °C. Al residuo bruto se añadió IPA (3 V) y se calentó a 60 °C durante 15 minutos. Se añadió éter de petróleo (3 V) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con éter de petróleo para producir 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (21 g, 44 mmol, 69 % de rendimiento). LC-MS(ES-): *m/z* 441,18 $[M-H]^-$.

Etapa 7:

A una solución de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 16,95 mmol) en DCM (75 mL) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (55,87 g, 490,03 mmol, 37,75 mL) a 0-5 °C y se mantuvo la temperatura durante 15 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 3 horas. LCMS cumplió con la formación del producto. DCM y TFA se eliminaron al vacío a 40 °C y el producto bruto se eliminó con tolueno (2 x 5 V) y se añadió éter dietílico observándose la formación de un sólido. La reacción se decantó después de agregar éter dietílico (3 x 5 V), luego se secó a 45 °C. El bruto se disolvió en MeOH (10 V), se agitó durante 10 minutos y se filtró a través de un embudo sinterizado y se lavó con MeOH, observándose ligeras partículas no disueltas. El filtrado destilado se evaporó completamente al vacío a 45 °C para producir 3-[3-metil-2-oxo-5-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (7,72 g, 16,5 mmol, 97 % de rendimiento). LC-MS(ES-): *m/z* 343,35 $[M-H]^-$.

Síntesis de 3-[5-(3,3-difluoro-4-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

En un tubo sellado de 100 mL, a una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (1,5 g, 2,90 mmol) en 1,4 dioxano (1 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,11 g, 4,36 mmol) y acetato de potasio (855,25 mg, 8,71 mmol) a temperatura ambiente bajo gas argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, después de lo cual se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (118,61 mg, 145,24 µmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas mientras se controla con TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y se extrajo mediante el uso de EtOAc (50 mL x 3) y agua (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 0-30 % en éter de petróleo) para producir 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol-2-ona (1,3 g, 2,17 mmol, 74,66 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 264,36 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, a una solución de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)bencimidazol-2-ona (1,2 g, 2,13 mmol) en dioxano (12 mL) y agua (4 mL) se añadió 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (938,67 mg, 2,56 mmol) y acetato de sodio (524,13 mg, 6,39 mmol) a temperatura ambiente

bajo gas argón. La mezcla de reacción se purgó nuevamente con argón durante 20 minutos. Después de la desgasificación, se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (155,83 mg, 212,97 µmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas mientras se controlaba con TLC y LC-MS. El catalizador se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20 mL x 3). El filtrado se lavó con agua (20 mL) y solución de salmuera (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, EtOAc al 0-60 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 1,97 mmol, 92,30 % de rendimiento) como líquido espeso incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 655,34 $[M+H]^+$.

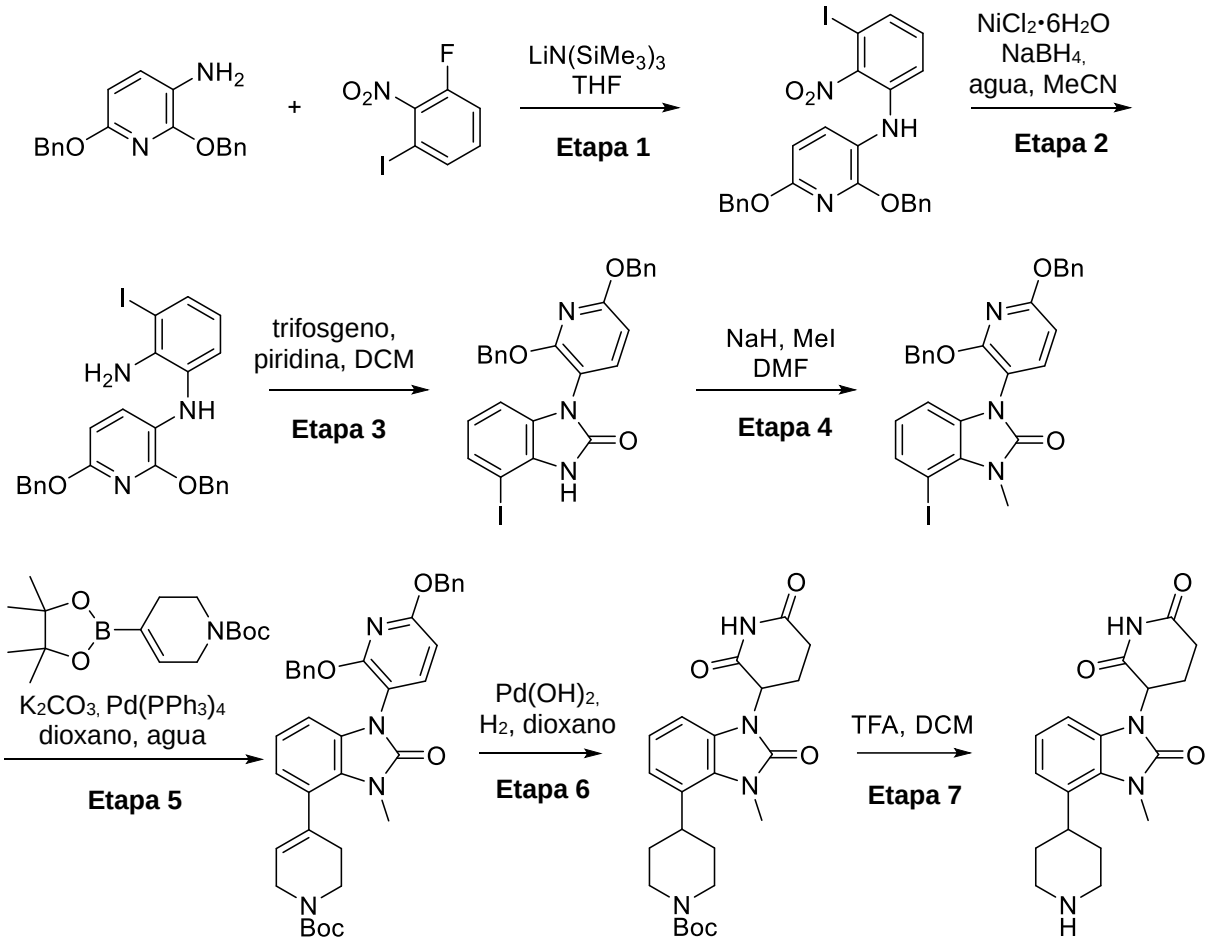
Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 1,99 mmol) en acetato de etilo (20 mL) y etanol (5 mL) se añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (975,00 mg, 9,16 mmol) y dioxoplatino (433,33 mg, 1,91 mmol). La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de celite mediante el uso de acetato de etilo (50 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró en éter dietílico (30 mL), se decantó y se secó a presión reducida para obtener el producto 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,460 g, 922,91 µmol, 46,48 % de rendimiento) como sólido de color blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 479,35 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,45 g, 940,46 µmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió TFA (3,33 g, 29,20 mmol, 2,25 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas mientras se controlaba la evolución de la reacción por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se destiló conjuntamente con tolueno (10 mL) y éter dietílico (2 x 50 mL) para proporcionar el producto 3-[5-(3,3-difluoro-4-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (0,3 g, 536,15 µmol, 57,01 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 379,53 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-metil-2-oxo-4-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Se disolvió 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (50 g, 163,21 mmol) con THF (500 mL) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (40,96 g, 244,81 mmol), luego se agitó durante 1 hora a-78 ºC. Se añadió gota a gota 1-fluoro-3-yodo-2-nitrobenceno (43,58 g, 163,21 mmol) como una solución en THF (500 mL) a -78 °C, luego se agitó durante 1 hora a -78 °C. Después de que la reacción se completara según lo confirmado por TLC, la reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio al 10 % (150 mL). El disolvente se evaporó hasta un sólido gomoso negro. Se añadió éter de petróleo y se agitó bien durante 15 minutos hasta la formación de un sólido marrón, que se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con éter de petróleo (2 x 300 mL). La torta del filtro se secó al vacío para producir 2,6-dibenciloxi-N-(3-yodo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (80 g, 144,57 mmol). LC-MS (ES^+): *m/z* 554,20 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2,6-dibenciloxi-N-(3-yodo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (80 g, 144,57 mmol) en acetonitrilo (720 mL) y agua (80 mL) se le añadió cloruro de níquel (II) hexahidratado, 98 % (8,22 g, 28,91 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (13,67 g, 361,44 mmol) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción confirmada por TLC, la

reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con solución de salmuera y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se evaporó para obtener un sólido gomoso negro. A este residuo bruto se le añadió éter de petróleo y se agitó hasta que se obtuvo un sólido marrón. El sólido se filtró a través de un embudo Buchner, luego se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío para producir N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-yodo-benceno-1,2-diamina (36 g, 66 mmol, 45 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 524,23 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Una solución de N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-yodo-benceno-1,2-diamina (5,58 g, 10,66 mmol) en DCM (120 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota piridina (8,43 g, 106,62 mmol, 8,62 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió gota a gota trifosgeno (4,75 g, 15,99 mmol) a 0 °C como una solución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se controlaba por TLC. Una vez completada, la reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$, que se añadió lentamente a 0 °C y se observó efervescencia. La masa de reacción se extrajo con DCM, luego se lavó con solución de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Las capas orgánicas se evaporaron para obtener un sólido marrón pálido. A este sólido bruto se añadió éter dietílico y se agitó bien, antes de filtrar a través de un embudo Buchner. El producto se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-yodo-1H-bencimidazol-2-ona (5,1 g, 8,9 mmol, 83 % de rendimiento) LC -MS (ES^+): *m/z* 550,55 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-yodo-1H-bencimidazol-2-ona (47,82 g, 87,06 mmol) en DMF (410 mL) y enfriada a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio en porciones (dispersión al 60 % en aceite mineral) (5,60 g, 243,75 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota yodometano (18,53 g, 130,58 mmol, 8,13 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción confirmada por TLC, la reacción se decantó lentamente en agua helada. Se precipitó un sólido blancuzco y se filtró a través de un embudo Buchner, luego se lavó con agua helada y se secó al vacío. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 200 mL) para obtener un sólido marrón pálido. Se añadió éter de petróleo y se agitó bien durante 10 minutos antes de filtrar el sólido a través de un embudo Buchner y lavar con éter de petróleo (3 x 100 mL). El producto se secó al vacío para producir 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-4-yodo-3-metil-bencimidazol-2-ona como un sólido marrón claro (47 g, 83 mmol, 95 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 564,03 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-4-yodo-3-metil-bencimidazol-2-ona

(25 g, 44,37 mmol) en dioxano (210 mL) y agua (90 mL) se añadió carbonato de potasio (18,40 g, 133,12 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (20,58 g, 66,56 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de añadir trifenilfosfano de paladio (5,13 g, 4,44 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas y se controló mediante TLC y LC-MS. La masa de reacción se filtró y se concentró al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 10-20 % en éter de petróleo) para producir 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbo xilato de terc-butilo (20 g, 31,63 mmol, 71,27 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 619,19 $[M+H]^+$.

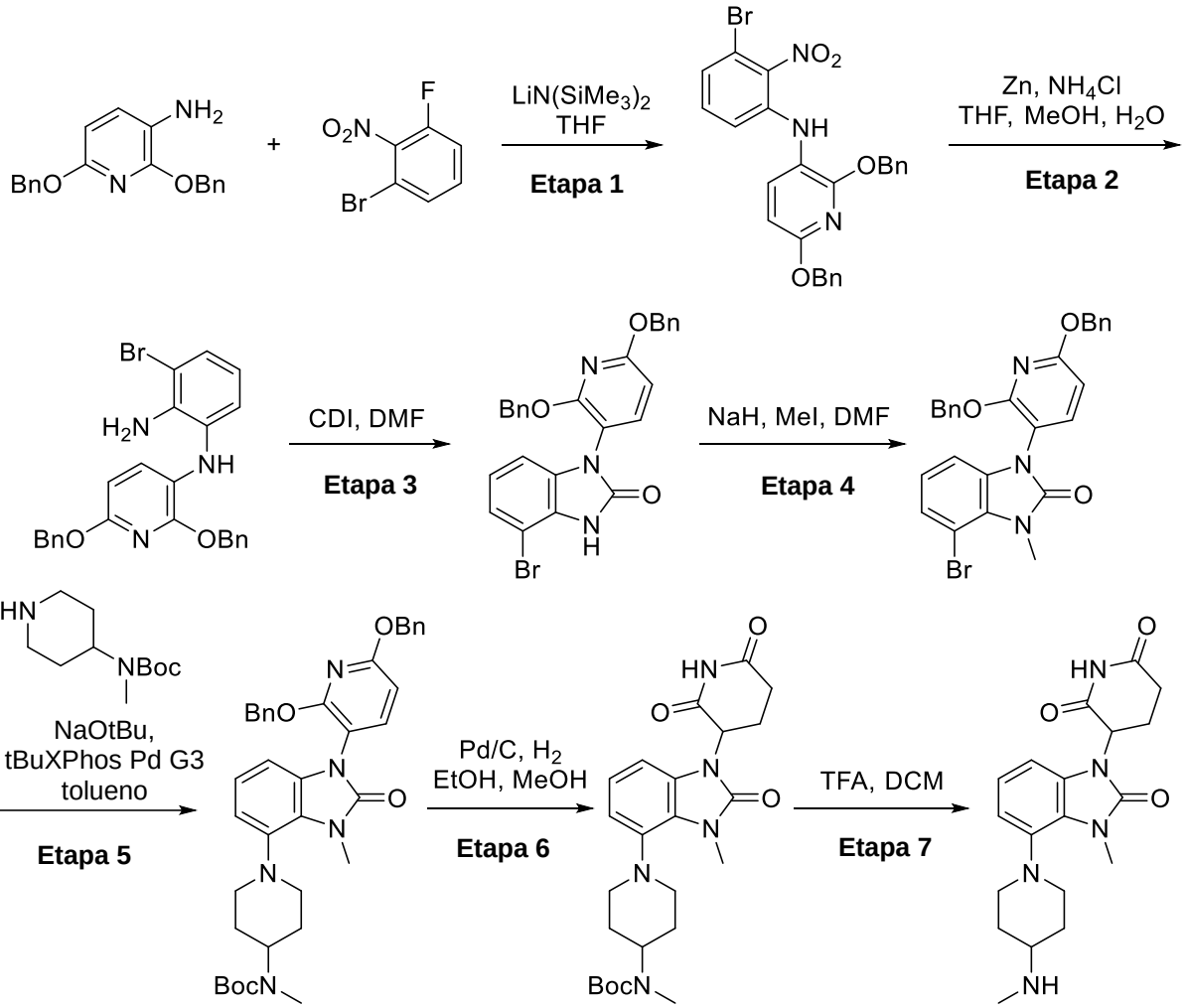
Etapa 6:

A una solución agitada de 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbo xilato de terc-butilo (21,00 g, 33,94 mmol) en 1,4-dioxano (600 mL) se añadió dihidroxipaladio (5,72 g, 40,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60-65 °C bajo gas hidrógeno a 150 psi. Se comprobaron TLC y LC-MS para confirmar la finalización de la reacción (metanol al 10 % en DCM, valor R_f : 0,4). Una vez completada, la reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para obtener 4-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbo xilato de terc-butilo (10 g, 19,98 mmol, 58,86 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 441,54 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

Una solución de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 22,60 mmol) en DCM (150 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (25,77 g, 225,99 mmol, 17,41 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. TLC confirmó la compleción de la reacción (metanol al 10 % en DCM, valor R_f: 0,2). Una vez completada, se evaporó el disolvente de la reacción y se añadió éter dietílico (2 x 100 mL) a la mezcla bruta. Se eliminó el éter dietílico y el producto se secó al vacío para proporcionar 3-[3-metil-2-oxo-4-(4-piperidil)bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (10,71 g, 22,39 mmol, 99,06 % de rendimiento, 95,40 % de pureza, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 343,33 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-metil-4-[4-(metilamino)-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (2 g, 6,53 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a -78 °C. A esto se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)azanida de litio (1,09 g, 6,53 mmol, 6,5 mL) durante 15 minutos a -78 °C. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 hora, seguido de la adición gota a gota de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (1,44 g, 6,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. La compleción de la reacción se confirmó por TLC (20 % EtOAc/éter de petróleo) y LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio al 10 % y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo y acetato de etilo) para producir 2,6-dibenciloxi-N-(3-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (2,5 g, 4,08 mmol, 62,42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 506,32 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-N-(3-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (20 g, 39,50 mmol) en THF (65 mL) y metanol (65 mL) se añadió zinc (25,83 g, 394,99 mmol, 3,62 mL) seguido de la adición de una suspensión de clorhidrato de amoníaco (31,69 g, 592,48 mmol) en agua (65 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h y la evolución de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, los contenidos se pasaron a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc (250 mL). Las capas orgánicas se separaron y se secaron en Na_2SO_4 anhidro, luego se evaporaron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice Devisil (disolvente de elución EtOAc al 0-70 % en hexano) para producir 3-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)benceno-1,2-diamina (15 g, 27,56 mmol, 69,78 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 398,46 $[M-Br+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 3-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)benceno-1,2-diamina (210 g, 440,84 mmol) en DMF (1,17 L) se le añadió di(imidazol-1-il)metanona (200,15 g, 1,23 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. TLC confirmó el consumo del material de partida (40 % de acetato de etilo en éter de petróleo, valor R_f: 0,4). Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua helada. Se precipitó un sólido blancuzco y se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido húmedo se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-1H-bencimidazol-2-ona (220 g, 378,33 mmol, 85,82 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 500,41 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-2-ona (220 g, 437,93 mmol) en DMF (2200 mL) se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral, (28,19 g, 1,23 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se mantuvo durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota yodometano (93,24 g, 656,90 mmol, 40,89 mL) a 0-5 °C. La masa de reacción se dejó calentar a TA y se mantuvo durante 1 h. Se siguió la evolución de la reacción y se confirmó por TLC (acetato de etilo al 20 %:éter de petróleo

valor Rf: 0,3). Una vez completada, la reacción se inactivó en agua helada y se precipitó un sólido blancuzco que se aisló mediante filtración al vacío y embudo Buchner, y se lavó con agua (1000 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío para proporcionar 4-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona como un sólido blancuzco (221 g, 420,66 mmol, 96,05 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 516,09 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

En un tubo sellado, a una solución de 4-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (0,5 g, 968,27 µmol), N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (207,50 mg, 968,27 µmol) en tolueno (10 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (279,16 mg, 2,90 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, luego se añadió tBuXPhos PdG3 (76,88 mg, 96,83 µmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante otros 5 minutos. A continuación, la mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-70 % en éter de petróleo) para obtener N-[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0, 25 g, 307,80 µmol, 31,79 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 672,41 $[M+Na]^+$.

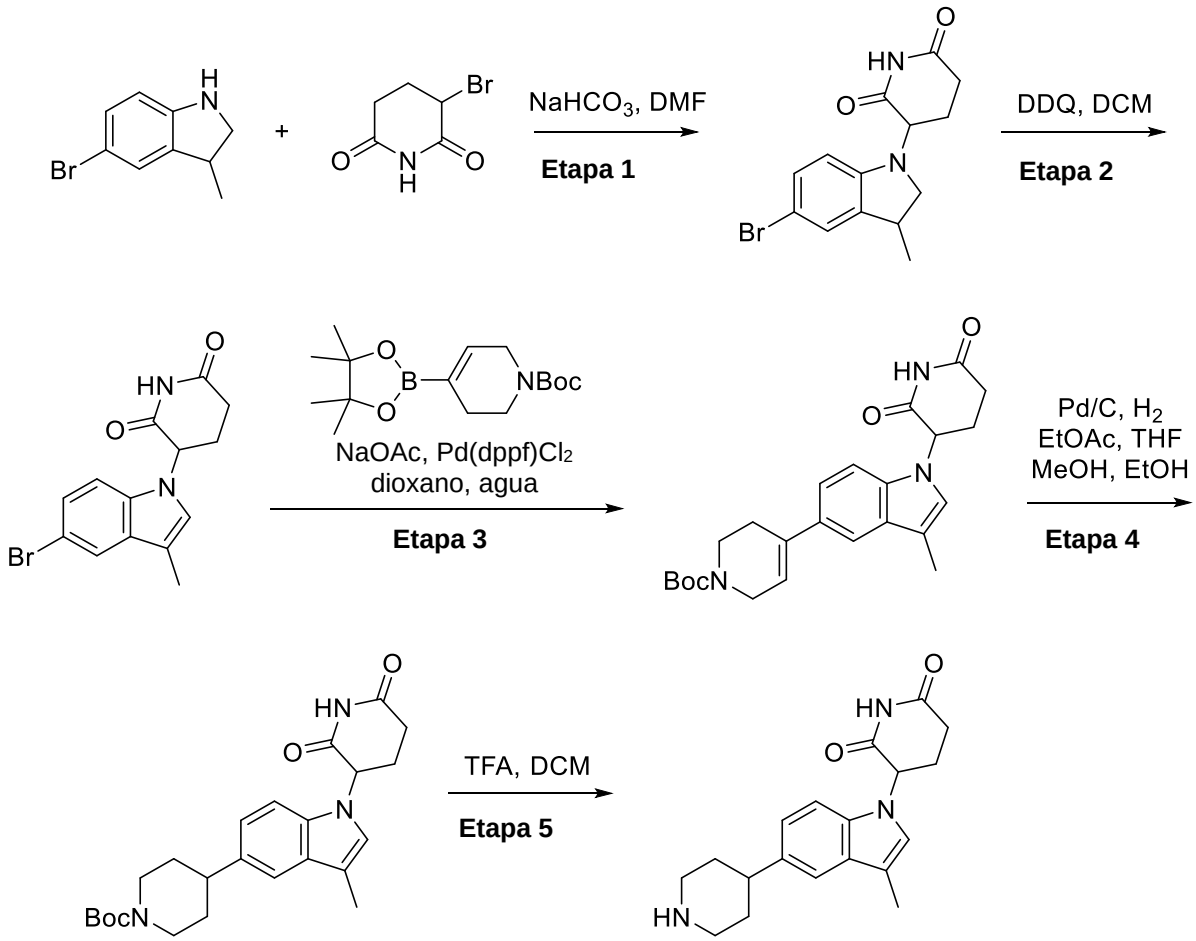
Etapa 6:

Se disolvió N-[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidilo]-N-metilcarbamato de terc-butilo (0,415 g, 638,68 µmol) en etanol (3 mL) y metanol (3 mL), y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta solución se añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (67,97 mg, 638,68 µmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (vejiga de goma) a TA durante 5 h. La evolución de la reacción se controló por TLC (metanol 10 % en DCM; valor Rf: 0,3). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (50 mL x 2) y la capa orgánica se concentró para proporcionar el producto N-[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,3 g, 610,75 µmol, 95,63 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 672,41 $[M+Na]^+$.

Etapa 7:

A una solución agitada de N-[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,3 g, 636,20 µmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió TFA (72,54 mg, 636,20 µmol, 49,01 µL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas y la reacción se controló por TLC (metanol al 10 % en DCM, valor R_f: 0,2). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se destiló conjuntamente con tolueno (10 mL) y éter dietílico (2 x 50 mL) para proporcionar el producto sal de TFA de 3-[3-metil-4-[4-(metilamino)-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (0,23 g, 447,87 µmol, 70,40 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 372,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-metil-5-(4-piperidil)indol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución de 5-bromo-3-metil-indolina (5,5 g, 25,93 mmol) enDMF (70 mL) en un tubo sellado, se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (7,47 g, 38,90 mmol) y bicarbonato de sodio (6,54 g, 77,80 mmol, 3,03 mL). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 70 °C durante 48 h. La reacción se controló mediante TLC y LC-MS, luego se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua salada, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para producir 3-(5-bromo-3-metil-indolin-1-il)piperidin-2,6-diona (2,5 g, 7,43 mmol, 28,64 % de rendimiento, 96 % de pureza). LC-MS (ES^+): *m/z* 323,26 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada del compuesto 3-(5-bromo-3-metil-indolin-1-il)piperidin-2,6-diona (2,5 g, 7,74 mmol) en DCM (80 mL) se añadió DDQ lentamente (2,11 g, 9,28 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se controló por LC-MS y TLC. Una vez confirmada la formación del producto por LC-MS, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y las capas orgánicas se lavaron con NaOH 1M. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40 % en

hexano) para producir 3-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)piperidin-2,6-diona (911,38 mg, 2,83 mmol, 36,58 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 321,11 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Se cargó 3-(5-bromo-3-metil-indol-1-il)piperidin-2,6-diona (0,05 g, 155,68 µmol) en un matraz de fondo redondo de 250 mL y se solvató en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL). Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (62,58 mg, 202,39 µmol) y acetato de sodio anhidro (38,31 mg, 467,04 µmol) a temperatura ambiente bajo gas argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos. Tras la desgasificación, se añadió ciclopentilo(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (11,39 mg, 15,57 µmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas, mientras se controlaba con TLC y LC-MS. El catalizador se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (10 mL×3). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,04 g, 49,11 µmol, 31,55 % de rendimiento) como un sólido de color gris. LC-MS (ES^-): *m/z* 422,51 $[M-H]^-$.

Etapa 4:

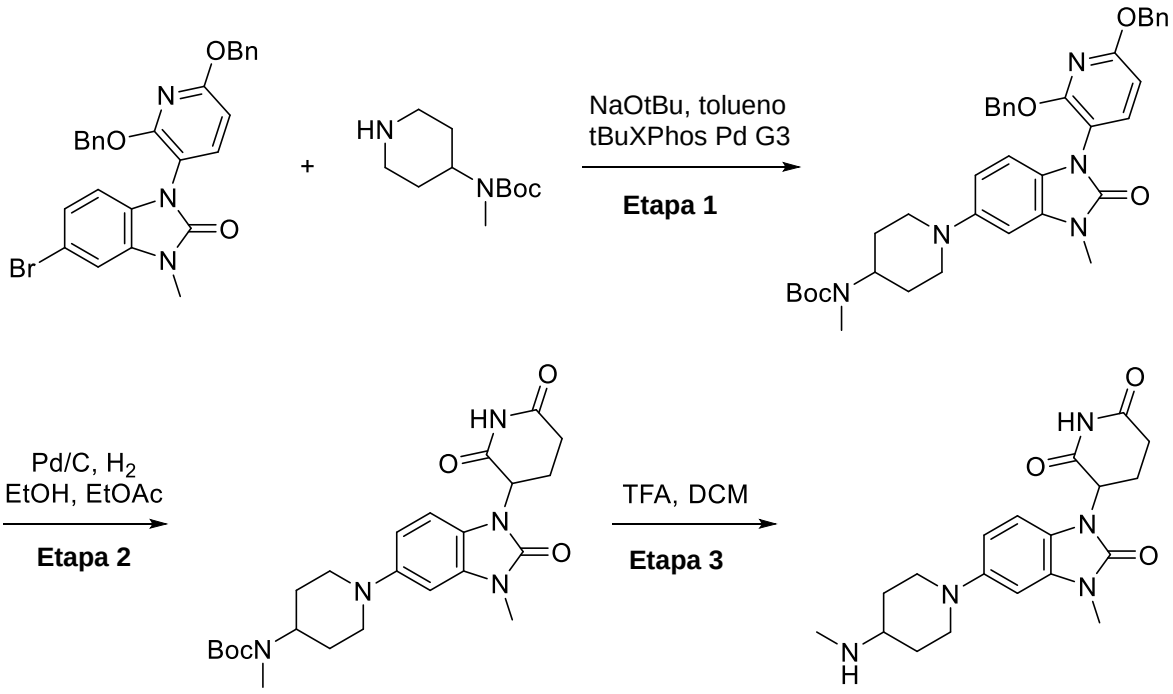
4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indol-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g, 236,13 µmol) se cargó en un matraz de fondo redondo y se solvató en acetato de etilo (2 mL). A esta solución agitada se añadió paladio, 10 % sobre carbón, tipo 487, seco (25,13 mg, 236,13 µmol), luego se aplicó presión de H_2 desde una vejiga y la reacción se agitó continuamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se corroboró con LC-MS, después la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (10 mL) y metanol (10 mL)/ El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con n-pentano (5 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado terc-butilo 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indol-5-il]piperidin-1-carboxilato (0. 08 g, 131,60 µmol, 55,73 % de rendimiento) como un sólido de color gris. LC-MS (ES^-): *m/z* 424,34 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indol-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,03 g, 70,50 µmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (40,19 mg, 352,51 µmol, 27,16 µL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó al vacío para obtener un producto bruto que se trituró en éter dietílico (10 mL) y luego se filtró para producir sal de TFA de 3-[3-metil-5-(4-piperidil)indol-1-il]piperidin-2,6-diona (0,015 g, 29,36 µmol, 41,64% de rendimiento) como un sólido de color gris. LC-MS (ES^+): *m/z*

326,35 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-metil-5-[4-(metilamino)-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-dion



Etapa 1:

En un tubo sellado, a una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-bencimidazol-2-ona (1 g, 1,94 mmol) y N-metil-N-(4-piperidilo)carbamato de terc-butilo (622,52 mg, 2,90 mmol) en tolueno (60 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato de sodio (558,30 mg, 5,81 mmol). La reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos, luego se añadió tBuXPhos PdG3 (153,76 mg, 193,65 µmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró *al vacío* y luego se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-70 % en éter de petróleo) para producir N-[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,02 mmol, rendimiento del 52,85 %) como un líquido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 650,97 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

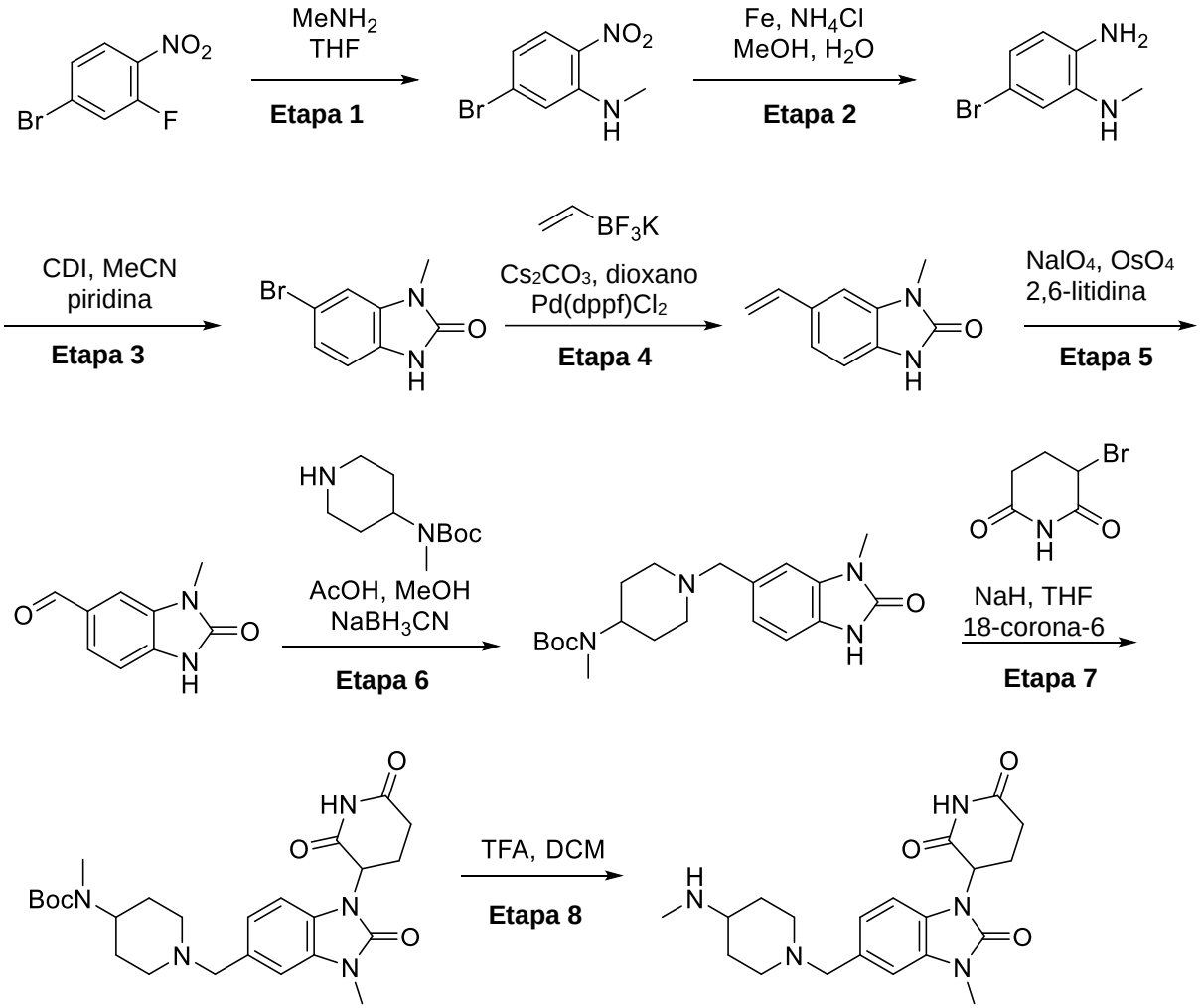
Una solución en agitación de N-[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidilo]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,6 g, 923,39 µmol) en una mezcla de etanol (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) se purgó con hidrógeno gaseoso seguido de la adición de paladio, 10 % sobre

carbono, tipo 487, seco (523,21 mg, 4,92 mmol) y HCl concentrado (254,14 mg, 7,06 mmol, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm de presión) a temperatura ambiente durante 5 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (50 mL x 2). El filtrado se concentró para proporcionar el N-[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,25 g, 334,01 µmol, 36,17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 472,93 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,32 g, 678,62 µmol) a 0 °C se añadió TFA (77,38 mg, 678,62 µmol, 52,28 µL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas y la reacción se controló por TLC (metanol al 10 % en DCM, valor R_f: 0,2). Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró y se destiló conjuntamente con tolueno (10 mL) y éter dietílico (2 x 50 mL) para proporcionar el producto sal de TFA de 3-[3-metil-5-[4-(metilamino)-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (0,25 g, 475,69 µmol, 70,10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 372,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-metil-5-[[4-(metilamino)-1-piperidil]metil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (10 g, 4,55 mmol) en THF (100 mL) enfriada a 0 °C se añadió metanamina gota a gota (141,17 g, 4,55 mmol, 157,03 µL). La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (EtOAc al 10 % en éter de petróleo; R_f = 0,7). La reacción se concentró para dar el sólido bruto que se lavó dos veces con pentano y se secó para producir 5-bromo-N-metil-2-nitro-anilina (600 mg, 2,49 mmol, 54,85 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 231,24 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 5-bromo-N-metil-2-nitro-anilina (5 g, 10,82 mmol) en etanol (50 mL) y agua (50 mL) se le añadió hierro (3,02 g, 54,10 mmol) y cloruro amónico, 98+ % (2,89 g, 54,10 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante 16 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (EtOAc al 30 % en éter de petróleo; R_f = 0,5). La reacción se filtró a través de celite, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto bruto se lavó con éter dietílico y pentano para

proporcionar 4-bromo-N2-metilbenceno-1,2-diamina (4 g, 954,92 mmol, 88,24 % de rendimiento) como un líquido de color rojo oscuro. LC-MS (ES^+): *m/z* 203,27 $[M+2H]^+$.

Etapa 3:

A la solución agitada de 4-bromo-N2-metilbenceno-1,2-diamina (5 g, 24,87 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se le añadió di(imidazol-1-il)metanona (24,19 g, 149,21 mmol)) y piridina (5,90 g, 74,60 mmol, 6,03 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas y la evolución de la reacción se monitorizó mediante LC-MS y TLC (EtOAc al 50 % en éter de petróleo). La mezcla de reacción se vertió en agua fría, el producto bruto precipitado se filtró y luego se lavó con un exceso de agua fría para eliminar la piridina. El compuesto bruto obtenido se lavó con éter dietílico y pentano para dar 5-bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (5 g, 21,58 mmol, 86,78 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 227,17 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 5-bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (2,5 g, 11,01 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió trifluoro(vinil)boranuida de potasio (1,47 g, 11,01 mmol) y cesio carbonato (3,59 g, 11,01 mmol). La reacción se purgó con argón durante 15 minutos seguido de la adición de ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (899,15 mg, 1,10 mmol). La reacción se calentó a aproximadamente 90 °C durante 4 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo, R_f= 0,6). Se inactivó la mezcla de reacción con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio y el disolvente se concentró para obtener un bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetato de amonio/acetonitrilo al 1 %) para producir 3-metil-5-vinil-1H-bencimidazol-2-ona (1,5 g, 7,75 mmol, 70,39 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 175,38 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

Una solución agitada de 3-metil-5-vinil-1H-bencimidazol-2-ona (1,5 g, 8,61 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (15 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió 2,6-dimetilpiridina (1,85 g, 17,22 mmol, 2,00 mL). A esto le siguió la adición de peryodato de sodio (3,68 g, 17,22 mmol) y tetraoxoosmio (218,91 mg, 861,09 µmol). La masa de reacción se agitó a 28 °C durante 2 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (EtOAc al 50 % en éter de petróleo, R_f = 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con EtOAc, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetato de amonio/acetonitrilo al 1 %) para producir 3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-5- carbaldehído (1 g, 5,62 mmol, 65,26 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 177,39 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de 3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (2,0 g, 11,35 mmol) en metanol (20 mL) enfriada a 0 °C se añadió ácido acético (681,72 mg, 11,35 mmol, 649,26 µL) y N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (2,43 g, 11,35 mmol), y tamices moleculares. La reacción se calentó a 65 °C durante 4 horas y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio en porciones (713,39 mg, 11,35 mmol) durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó a 28 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (50 % de acetato de etilo en éter de petróleo, R_f = 0,5). La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL) y se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetato de amonio/acetonitrilo al 1 %) para obtener el compuesto N-metil-N-[1-[(3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-5-il)metil]-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (2,0 g, 3,63 mmol, 31,99 % de rendimiento). Esto se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 375,35 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

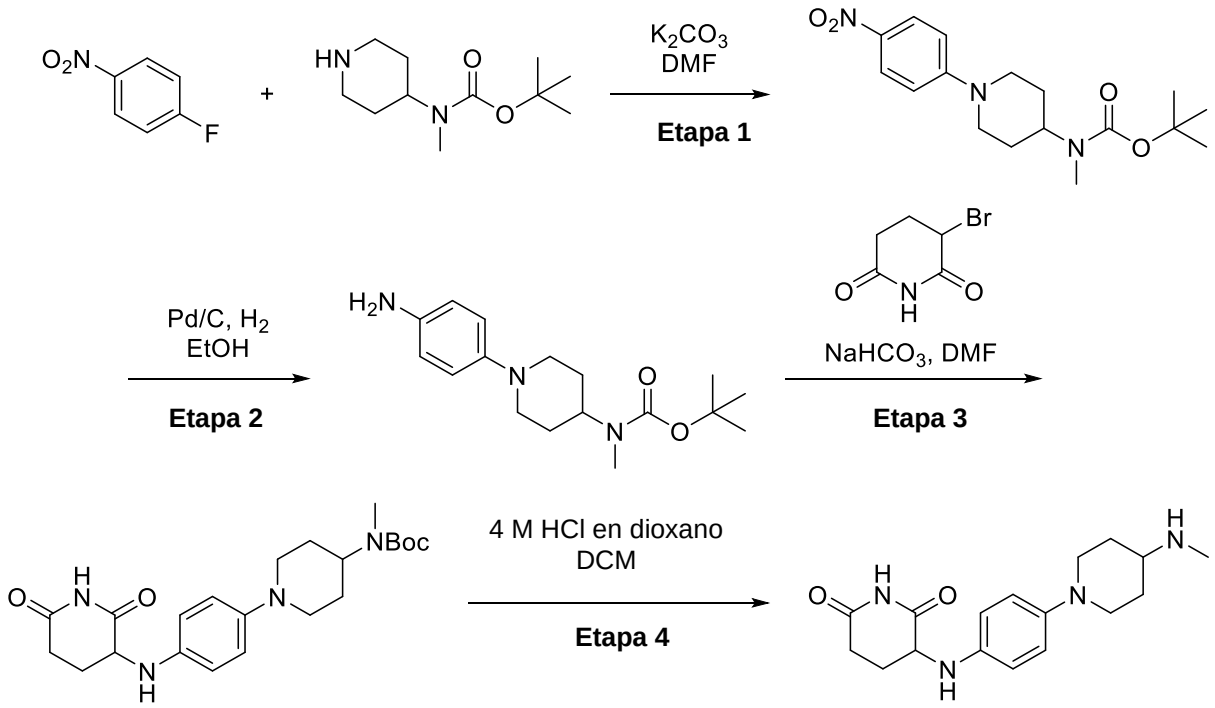
Una solución agitada de N-metil-N-[1-[(3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-5-il)metil]-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (2,5 g, 6,68 mmol) en THF (SECO) (25 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (767,41 mg, 33,38 mmol) seguido de 18-corona-6 (882,28 mg, 3,34 mmol, 747,70 µL). La masa de reacción se agitó a 28 °C durante 2 horas, se enfrió a 0 °C y se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,28 g, 6,68 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 6 horas mientras se controlaba la evolución de la reacción mediante LC-MS y TLC (EtOAc al 50 % en éter de petróleo, R_f =0,5). Se inactivó la mezcla de reacción con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera y se secó en sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para obtener el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-[1-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,09 mmol, 16,29 % de rendimiento) como sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 486,95 $[M+H]^+$.

Etapa 8:

Una solución agitada de N-[1-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (50 mg, 102,97 µmol) en DCM (2 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (117,41 mg, 1,03 mmol, 79,33 µL). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 2 horas; la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC (MeOH al 10 % en DCM, R_f = 0,4). La mezcla de reacción se concentró para eliminar DCM y el exceso de TFA. El producto bruto se aisló y se enfrió a 0 °C y se lavó con éter dietílico frío (5 mL×3) y pentano, y a continuación se liofilizó para dar la sal de TFA de

3-[3-metil-5-[[4-(metilamino)-1-piperidilo]metil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (18 mg, 31,11 µmol, 30,21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 386,32 $[M+H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 1-fluoro-4-nitrobenceno (2 g, 14,17 mmol, 1,50 mL) en DMF (10 mL) se añadió N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (3,04 g, 14,17 mmol) y carbonato de potasio granular (3,92 g, 28,35 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se comprobó la compleción de la reacción mediante TLC (R_f: 0,4 en acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) y LC-MS. Una vez completada, la reacción se concentró al vacío para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (2 g, 5,84 mmol, 41,23 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 336,28 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A la solución agitada de carbamato de N-metil-N-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidil] carbamato de terc-butilo (2 g, 5,96 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (634,59 mg, 5,96 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de H2 durante 4 horas. Se comprobó la compleción de la reacción mediante TLC (R_f: 0,4 en acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) y LCMS. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con pentano para producir N-[1-(4-aminofenil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,5 g, 4,67 mmol, 78,24 % de

rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 303,31 $[M+H]^+$.

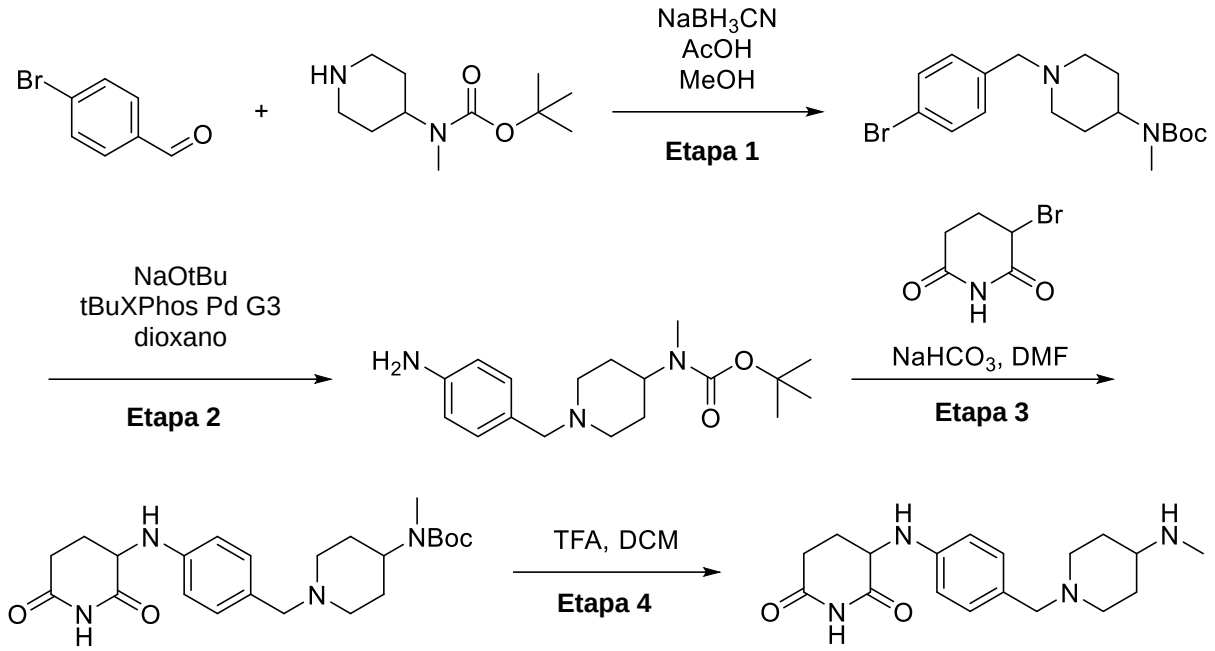
Etapa 3:

Se disolvió N-[1-(4-aminofenil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1 g, 3,27 mmol) en DMF (10 mL) y se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,26 g, 6,55 mmol) y bicarbonato de sodio (1,10 g, 13,10 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC (R_f: 0,4 en acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) que mostró el consumo del material de partida. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo y éter de petróleo) para obtener N-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino] fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,6 g, 1,35 mmol, 41,36 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 417,56 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,20 mmol) en DCM (5 mL) se añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (43,77 mg, 1,20 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 0-25 °C durante 2 horas. Se comprobó la compleción de la reacción mediante TLC (R_f: 0,4 en acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) y LCMS. Una vez completada, la reacción se concentró a presión reducida y se lavó con pentano y éter dietílico para proporcionar sal de HCl de 3-[4-[4-(metilamino)-1-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,35 g, 823,28 µmol, 68,58 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 317,37 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[4-[[4-(metilamino)-1-piperidil]metil]anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromobenzaldehído (1 g, 5,40 mmol), N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (1,16 g, 5,40 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido acético (324,57 mg, 5,40 mmol, 309,12 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en atmósfera N_2. Luego se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (679,29 mg, 10,81 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se comprobó la compleción de la reacción mediante TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Luego se realizó el tratamiento mediante el uso de EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-[(4-bromofenil)metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,06, 2,77 mmol, 51,16 % de rendimiento). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,49 (dd, *J* = 8,4 & 8,2 Hz 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,4 & 3,2 Hz 2H), 4,65 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,99(m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[1-[(4-bromofenil)metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1 g, 2,61 mmol) en 1,4 dioxano (10 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (626,78 mg, 6,52 mmol) y gas amoníaco purgando durante 15 minutos a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de tBuXPhos Pd G3 (310,82 mg, 391,32 µmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a 90 °C. La evolución de la reacción se controló por TLC (40 % EtOAc:PE, valor R_f: 0,3) y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró hasta obtener un bruto que se purificó mediante

cromatografía en columna ultrarrápida (alúmina neutra, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para producir N-[1-[(4-aminofenil)metil]-4-piperidil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (0,750 g, 1,80 mmol, 69,12 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 320,44 $[M+H]^+$.

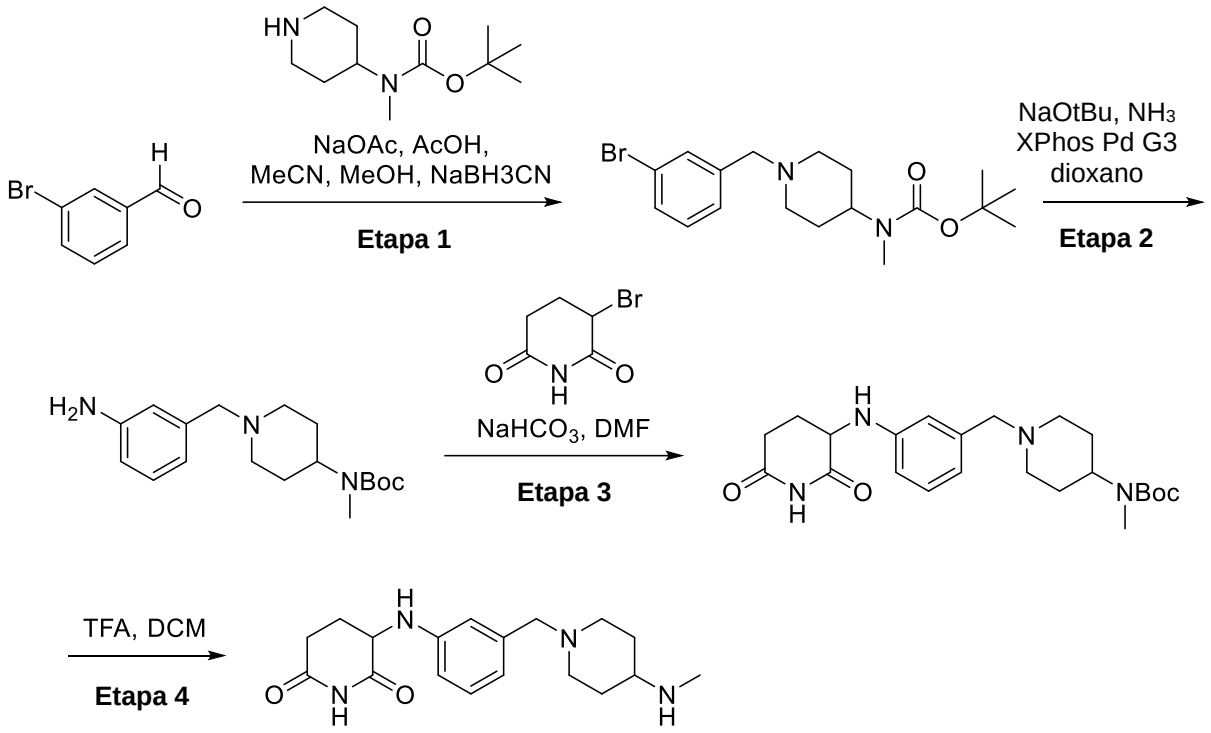
Etapa 3:

Se disolvió N-[1-[(4-aminofenil)metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1 g, 3,13 mmol) en DMF (40 mL) y se añadió 3-bromopiperidin-2,6 -diona (1,80 g, 9,39 mmol) y bicarbonato de sodio (788,97 mg, 9,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC que mostró el consumo del material de partida. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar N-[1-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,45 g, 877,97 µmol, 28,05 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 431,32 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[1-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,15 g, 348,40 µmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se añadió TFA (1,48 g, 12,98 mmol, 1 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas y la reacción se controló por TLC (metanol al 10 % en DCM, valor R_f: 0,2). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se destiló conjuntamente con tolueno (10 mL) y éter dietílico (2 x 50 mL) para dar un compuesto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar 3-[4-[[4- (metilamino)-1-piperidil]metil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,022 g, 62,48 µmol, 17,93 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 330,95 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-[[4-(metilamino)-1-piperidil]metil]anilino]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 3-bromo benzaldehído (5 g, 27,15 mmol) en una mezcla de MeCN:MeOH (proporción 1:1, 20 mL) se añadió metil(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (6,95 g, 32,58 mmol) seguido de acetato de sodio (6,68 g, 81,45 mmol) y ácido acético catalítico (0,1 mL). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones cianobohidruro de sodio (1,68 g, 27,15 mmol) y se pudo agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría. El disolvente se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc y éter de petróleo) para producir sal de ácido fórmico de (1-(3-bromobencil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (5,5 g, 10,91 mmol, 40,20 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 385,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, a una solución de (1-(3-bromobencil)piperidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo (3 g, 7,85 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió NaO^tBu (2,26 g, 23,54 mmol). Se purgó con gas amoníaco durante 20 minutos, seguido de la adición de XPhos Pd G3 (1,25 g, 1,57 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 90 ºC y se agitó durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y cromatografía en capa fina. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El compuesto bruto se diluyó en agua y se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 2-[1-[(3-aminofenil)metil]-4-piperidil]propanoato de terc-butilo (2 g, 1,24 mmol, 15,82 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 320,38 $[M+H]^+$.

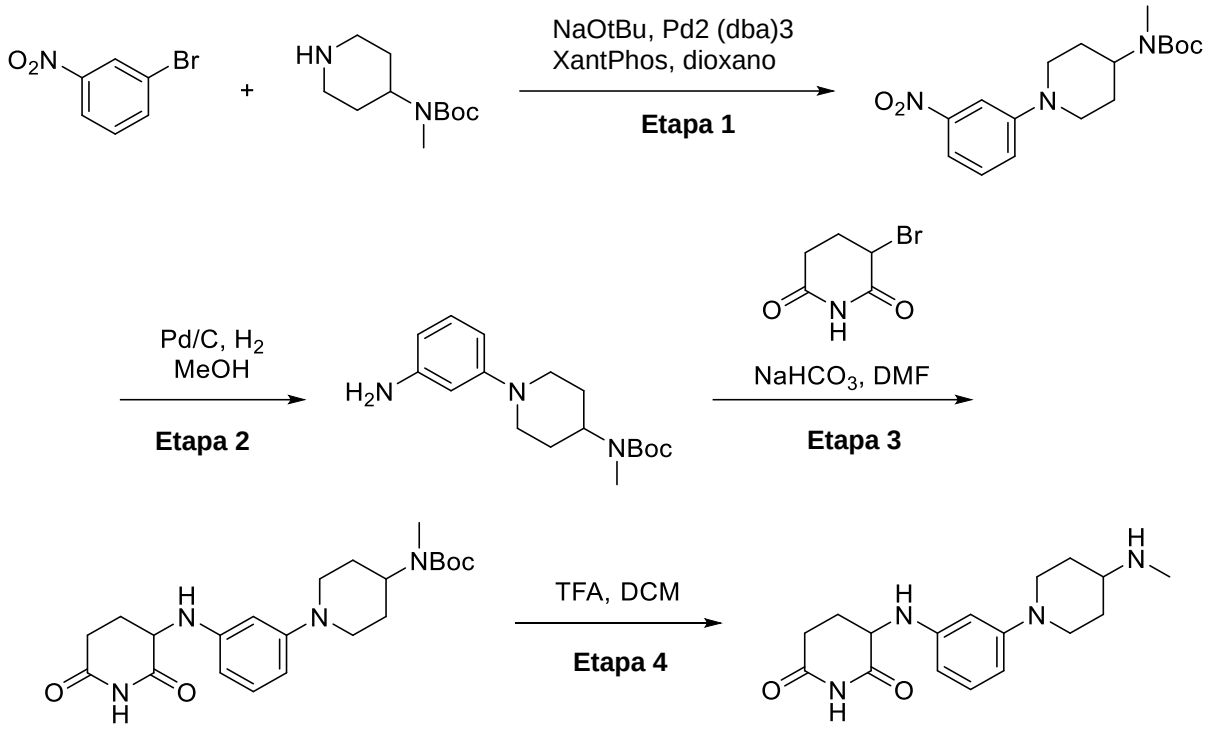
Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-[(3-aminofenil)metil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato deterc-butilo (2,0 g, 6,28 mmol) en DMF (20 mL) se añadió $NaHCO_3$ (1,58 g, 18,84 mmol) y la solución se purgó con gas argón durante 15 minutos. Luego se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (3,62 g, 18,84 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C con agitación durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y cromatografía en capa fina. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC preparativa para producir sal de ácido fórmico de (1-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)bencilo)piperidin-4-il)(metilo) carbamato de terc-butilo (0,4 g, 792,17 µmol, 12,61 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 320,38 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

Una solución agitada de sal de TFA de (1-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)bencilo) piperidin-4-il)(metilo) carbamato de terc-butilo (0,03 g, 55,09 µmol) en DCM (3 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (444,00 mg, 3,89 mmol, 0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y cromatografía en capa fina (MeOH al 10 % en DCM. Valor R_f: 0,3). Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para producir sal de TFA de 3-[3-[[4-(metilamino)-1-piperidil]metil]anilino]piperidin-2,6-diona (0,023 g, 42,36 µmol, 76,89 % de rendimiento) como un sólido rojo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 331,51 $[M+H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución agitada de N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (5,30 g, 24,75 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (4,76 g, 49,50 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,13 g, 1,12 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (286,44 mg, 495,04 µmol). La reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir 1-bromo-3-nitrobenceno (5,0 g, 24,75 mmol, 52,52 µl). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas mientras se controlaba por TLC (fase móvil: EtOAc al 50 %: éter de petróleo; R_f (producto): 0,5). Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar N-metil-N-[1-(3-nitrofenil)-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 14,61 mmol, 59,02 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 336,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-metil-N-[1-(3-nitrofenil)-4-piperidil]carbamato de terc-butilo (5,0 g, 14,91 mmol) en metanol (50 mL) se añadió paladio sobre carbono (5,00 g, 46,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas mientras se controlaba por TLC (fase móvil: EtoAc al 50 %: éter de petróleo. R_f (Producto): 0,5). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 a 200, 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir N-[1-(3-aminofenil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,0 g, 9,53 mmol, 63,91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 306,18 $[M+H]^+$.

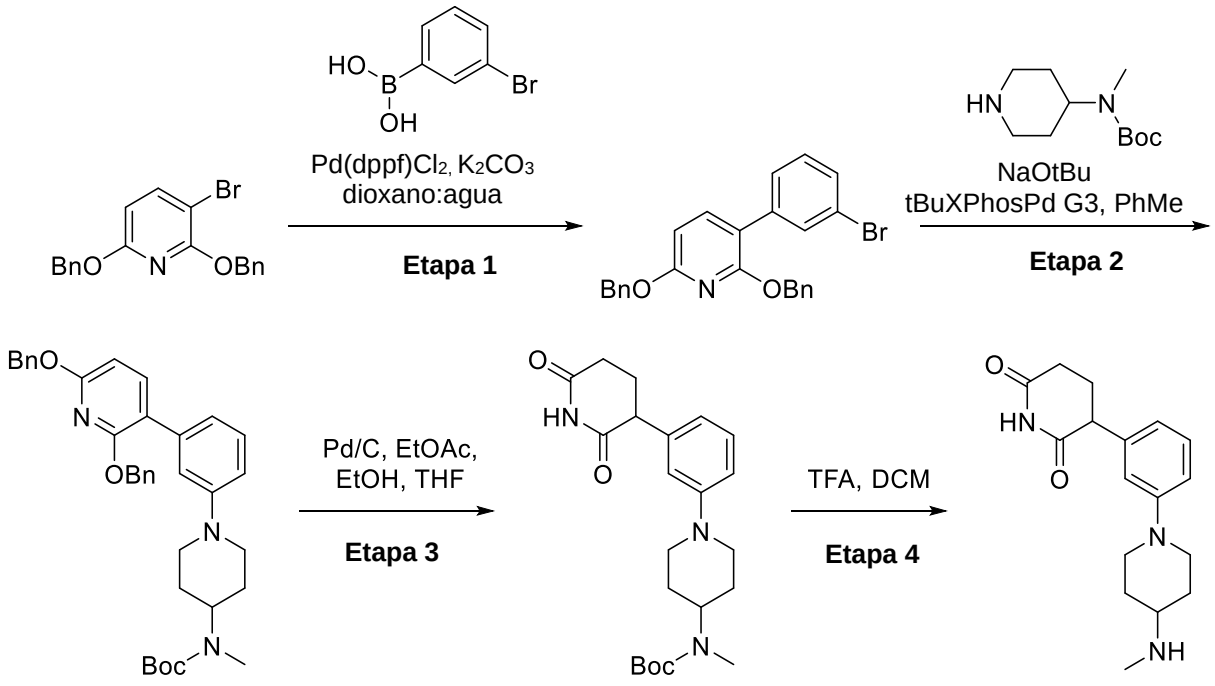
Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-(3-aminofenil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (2,5 g, 8,19 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (3,14 g, 16,37 mmol) en DMF (3 mL) se añadió bicarbonato de sodio (2,75 g, 32,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas mientras se controlaba por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100 a 200, 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir N-[1-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,3 g, 2,90 mmol, 35,46 % de rendimiento) como un líquido gomoso de color amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 417,53 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[1-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (80 mg, 192,07 µmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (131,40 mg, 1,15 mmol, 88,79 µL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, mientras se controlaba por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 100 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar sal de TFA de 3-[3-[4-(metilamino)-1-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona (72 mg, 159,15 µmol, 82,86 % de rendimiento) como un sólido azul. LC-MS (ES^+): *m/z* 317,52 $[M+H]^+$.

Síntesis de 3-[3-[4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de ácido (3-bromofenil)borónico (1 g, 4,98 mmol), 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (2,08 g, 4,98 mmol), carbonato de potasio (2,06 g, 14,94 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (364,35 mg, 497,94 µmol) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (2,08 g, 4,98 mmol) en dioxano: agua (proporción 4:1, 5 mL) se agitó durante 16 horas a 90 °C. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2,6-dibenciloxi-3-(3-bromofenil)piridina (1,500 g, 1,41 mmol, 28,35 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 446,2 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

Una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(3-bromofenil)piridina (1,3 g, 2,91 mmol), N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (749,02 mg, 3,50 mmol), terc-butóxido de sodio (559,82 mg, 5,83 mmol) y tBuXPhos Pd G3 (462,52 mg, 582,52 µmol) en tolueno (15 mL) se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-[1-[3-(2,6-dibenzoxi-3-piridil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,9 g, 947,00 µmol, 32,51 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 580,3 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,8 g, 3,10 mmol) en una mezcla de acetato de etilo: etanol: THF = 1:5:4 (30 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (tipo 487, 1,8 g). Luego, la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (1 atm de presión) durante 16 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite, luego se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto deseado. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19 × 250 × 5 um) Fase móvil A: FA al 0,1 % en agua (ac) Fase móvil B: ACN (org) Gradiente (Tiempo/%B): 0/20,2/20,10/50,15/50,15,1/98,18/98,18,1/20,21/20. Flujo: 16 mL/min. Solubilidad: ACN+THF+AGUA) para producir el compuesto N-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,48 mmol, 79,92 % de rendimiento).

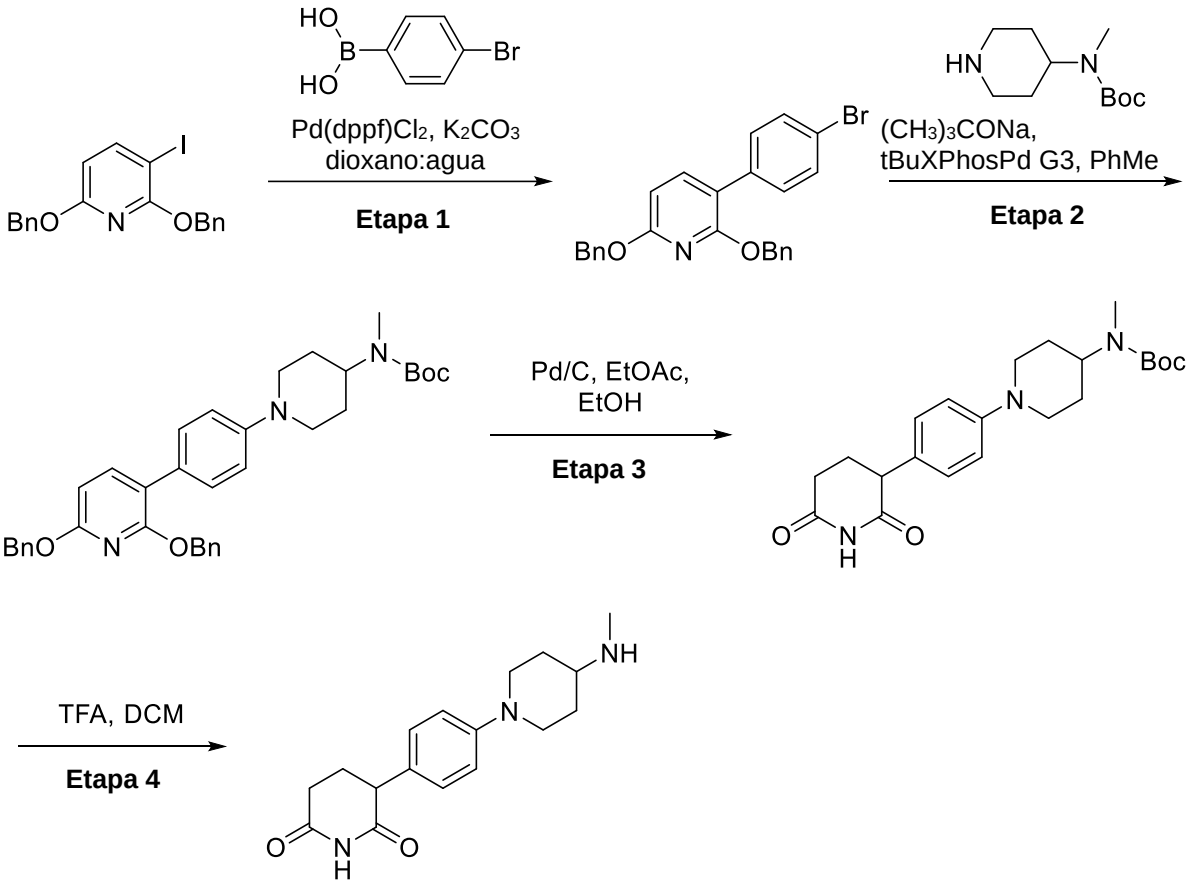
LCMS (ES^-): *m/z* 400,3 $[M - H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de N-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,040 g, 99,63 µmol) y 20 % de ácido 2,2,2-trifluoroacético (11,36 mg, 99,63 µmol, 7,68 µL) en DCM (1 mL) durante 4 horas a 0 °C y luego a temperatura ambiente. La evolución

de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para producir sal de TFA de 3-[3-[4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (27 mg, 64,16 µmol, 64,40 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 302,3 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-[4-[4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

En un tubo sellado, a una solución de ácido (4-bromofenil)borónico (4 g, 19,92 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (8,31 g, 19,92 mmol) en dioxano y agua (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8,25 g, 59,75 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2$ (1,46 g, 1,99 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a 90 °C. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. Luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 0-4 % en éter de petróleo) para proporcionar sal de ácido fórmico de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (7 g, 9,93 mmol, 49,83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 446,1 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de sal de TFA de N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (1,47 g, 4,48 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió $(CH_3)_3CONa$ (861,24 mg). Después de 10 minutos, se añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (2 g, 4,48 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas con calentamiento. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. El bruto de reacción se filtró y se concentró. La mezcla bruta se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar N-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3 g, 3,83 mmol, 85,45 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 581,00 $[M + H]^+$.

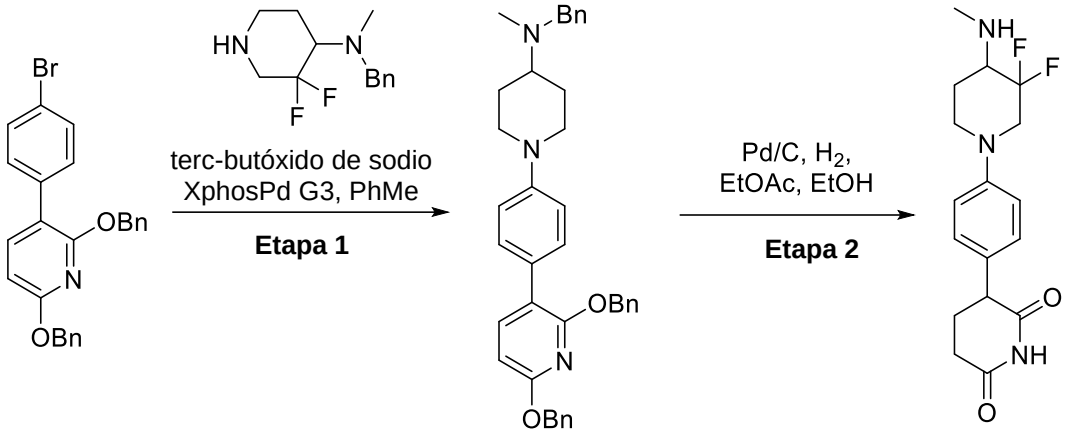
Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3 g, 5,17 mmol) en EtOAc (10 mL) y EtOH (10 mL) se añadió Pd/C (3,14 g, 25,87 mmol) en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Después del consumo del material de partida, el bruto resultante se filtró y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna/dimensiones: X-BRIDGE PHENYL-C18 (19 x 250 x 5 um), fase móvil A: acetato de amonio 5 mM en agua (ac), fase móvil B: ACN (org)) para producir el compuesto N-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,7 g, 4,21 mmol, 81,37 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 402,5 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de sal de ácido fórmico de N-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,05 g, 111,73 µmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió TFA (12,74 mg, 111,73 µmol, 8,61 µl) 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 trituró con éter dietílico (5 mL) para producir sal de ácido fórmico de 3-[4-[4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (0,03 g, 84,15 µmol, 75,32 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ES^+): *m/z* 302,5 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-[4-[3,3-difluoro-4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona



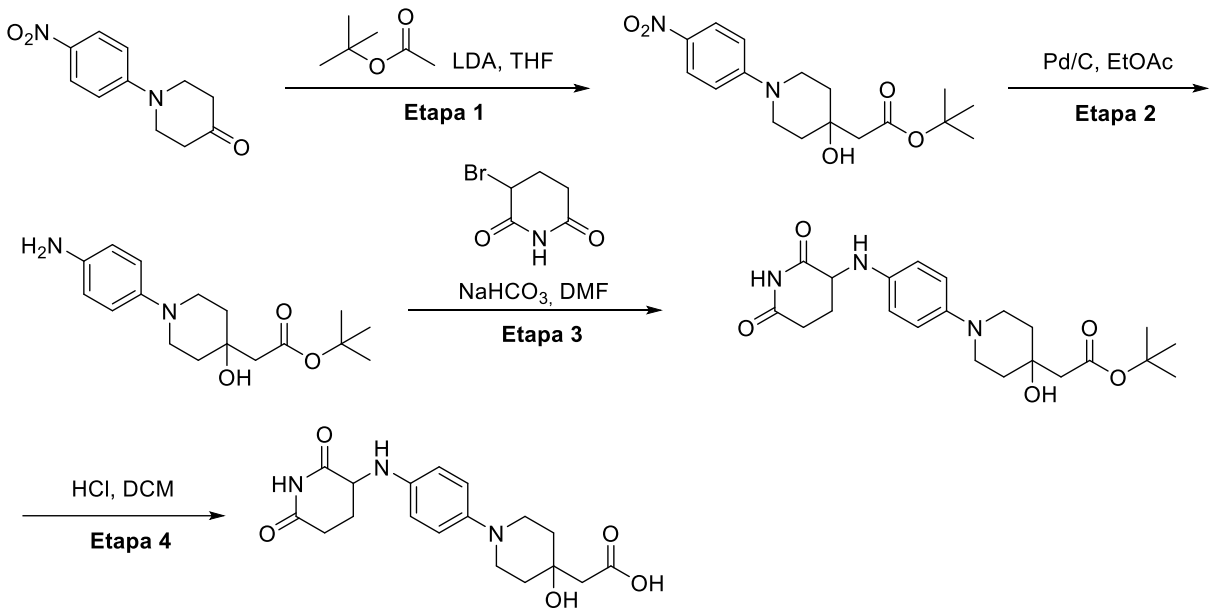
Etapa 1:

En un tubo sellado, a la solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromofenil)piridina (1 g, 2,24 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió terc-butóxido de sodio (645,93 mg, 6,72 mmol). Después de 10 minutos, se añadió N-bencil-3,3-difluoro-N-metil-piperidin-4-amina (646,04 mg, 2,69 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo al 80 % (200 mL) y agua (300 mL) para proporcionar N-bencil-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]- 3,3-difluoro-N-metil-piperidin-4-amina (0,4 g, 614,15 µmol, 27,41 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 606,5$[M + H]^+$.

Etapa 2:

Una solución agitada de N-bencil-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-3,3-difluoro-N-metil-piperidin-4-amina (1 g, 1,65 mmol) en EtOH (7 mL) y acetato de etilo (7 mL) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió paladio sobre carbono (1,00 g, 8,25 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo un globo de H_2. Una vez completada la reacción, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOH y EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar sal de TFA de 3-[4-[3,3-difluoro-4-(metilamino)-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (0,45 g, 968,22 µmol, 58,65 % de rendimiento) como un sólido verde oscuro. LCMS (ES^+): *m/z* 338,5$[M + H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de varias bocas de 500 mL que contiene una solución bien agitada de acetato de terc-butilo (2,64 g, 22,70 mmol, 3,06 mL) en THF anhidro (75 mL) se añadió(diisopropilamino)litio (2 M, 22,70 mL) a -78 °C en atmósfera inerte. Luego, los contenidos resultantes se agitaron a -78 °C durante 30 minutos. Posteriormente, hidroxi-oxo-[4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]amonio (5,02 g, 22,70 mmol) en THF (50 mL) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C y la reacción pudo calentarse a -20 °C y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después del consumo del material de partida según lo indicado por TLC, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 mL). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 60-120, EtOAc/n-hexano al 0-50 %) para producir [4-[4-(2-terc-butoxi -2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-hidroxi-oxo-amonio (3 g, 6,68 mmol, 29,41 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 337,4 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 mL que contiene una solución bien agitada de [4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-hidroxi-oxo- amonio (3 g, 8,89 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (50 % húmedo con agua) (946,26 mg, 8,89 mmol) en atmósfera inerte a temperatura ambiente. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de consumir el material de partida por TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la capa de celite se lavó con acetato de etilo (300 mL). El filtrado se

concentró a presión reducida para dar el bruto de 2-[1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo bruto (2,5 g, 8,04 mmol, 90,42 % de rendimiento)como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 307,2 $[M + H]^+$.

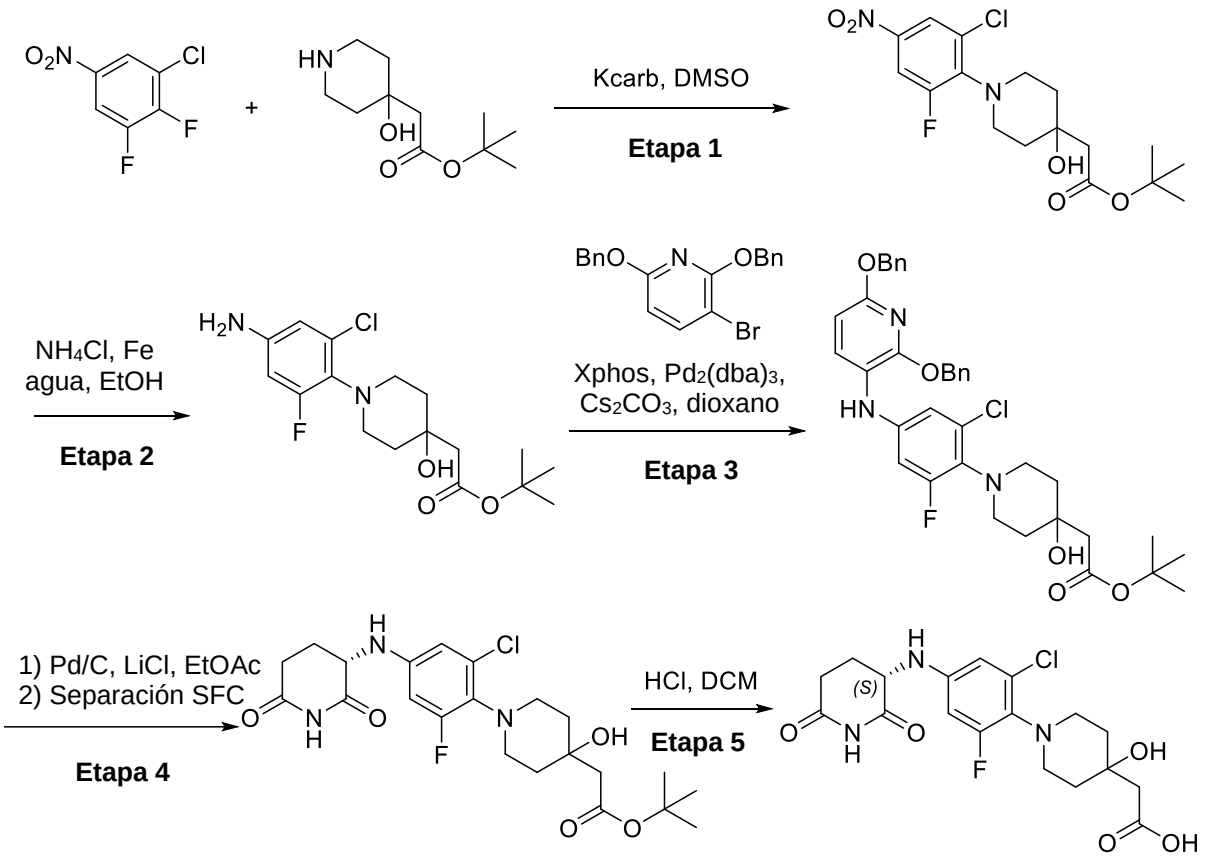
Etapa 3:

En un tubo sellado de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 3-bromopiperidin-2,6-diona (1,57 g, 8,16 mmol) y 2-[1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2,5 g, 8,16 mmol) en DMF (30 mL) se añadió bicarbonato de sodio (2,06 g, 24,48 mmol)a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó hasta 70 ºC durante 16 horas. Después del consumo del material de partida según lo indicado por LCMS, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (150 mL). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (350 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 60-120, EtOAc/n-hexano al 0-100 %) para producir 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2 g, 4,75 mmol, 58,24 % de rendimiento) como un sólido de color azul. LC-MS(ES^+): *m/z* 418,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de una boca que contiene una solución bien agitada de 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1 g, 2,40 mmol) en DCM (5 mL) se añadió solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y los contenidos resultantes se agitaron a la misma temperatura durante 2 horas. Después del consumo del material de partida indicado por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto que se mezcló con tolueno (2 x 15 mL) y se trituró con MTBE (2 x 20 mL) para producir sal de HCl del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (900 mg, 2,05 mmol, 85,62 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 361,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo (8 g, 37,16 mmol) y 1-cloro-2,3-difluoro-5-nitrobenceno (6,54 g, 33,78 mmol) en DMSO (80 mL) se añadió carbonato de potasio (14,01 g, 101,34 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se filtró. El filtrado se inactivó con agua (200 mL). La mezcla resultante se filtró al vacío y la torta del filtro se secó al vacío para dar un producto 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (13 g, 33,43 mmol, 98,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,85-7,81 (dd, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,65-3,52 (t, 2H), 3,24-3,12 (d, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2:

A la mezcla de 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (13 g, 33,43 mmol) en agua (40 mL), etanol (200 mL) se añadió cloruro de amonio (8,94 g, 167,17 mmol, 5,84 mL) y polvo de hierro (11,20 g, 200,61 mmol, 1,43 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se realizó una filtración con diatomita. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mLx2), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo

2-[1-(4-amino-2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (11 g, 30,65 mmol, 91,69 % de rendimiento) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,50-6,49 (m, 1H), 6,29-6,25 (dd, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,89- 3,78 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,75-1,72 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3:

Una solución agitada de 2-[1-(4-amino-2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (4,2 g, 11,70 mmol) y 2,6-dibenciloxi -3-bromo-piridina (6,50 g, 17,56 mmol) en dioxano (45 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, luego se añadió carbonato de cesio (11,44 g, 35,11 mmol), XPhos (557,97 mg, 1,17 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,07 g, 1,17 mmol) a 25 °C. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 minutos y luego se calentó a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 25 °C y se diluyó con agua (300 mL), y se extrajo con acetato de etilo (200 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL×2), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) para proporcionar 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dibenciloxi- 3-piridil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (5,7 g, 8,79 mmol, 75,13 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 648,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4-1:

A la mezcla de 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (5,6 g, 8,64 mmol) en acetato de etilo (57 mL) se añadió Pd/C (570 mg) y cloruro de litio (732,55 mg, 17,28 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en H_2 (35 Psi). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) para dar 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,9 g, 4,04 mmol, 46,80 % de rendimiento) como un sólido azul. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,79 (s,1H), 6,57 (s, 1H), 6,46-6,41 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,43 (s,1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,54-2,52 (m,1H), 2,33 (s, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,91-1,68 (m,3 H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 470,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4-2:

2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2,2 g, 4,68 mmol) se purificó mediante SFC preparatorio mediante el uso de las siguientes condiciones.

Preparación de la muestra: agregue IPA y CH_2Cl_2 100 mL a la muestra

Instrumento: Waters 80Q

Fase Móvil: 50 % IPA (Neu) en CO_2 supercrítico

Tasa de flujo: 70 g/min

Tiempo de ciclo: 4,4 min, tiempo total: 550 min

Volumen de inyección única: 1,5 mL

Contrapresión: 100 bar para mantener el CO_2 en flujo supercrítico

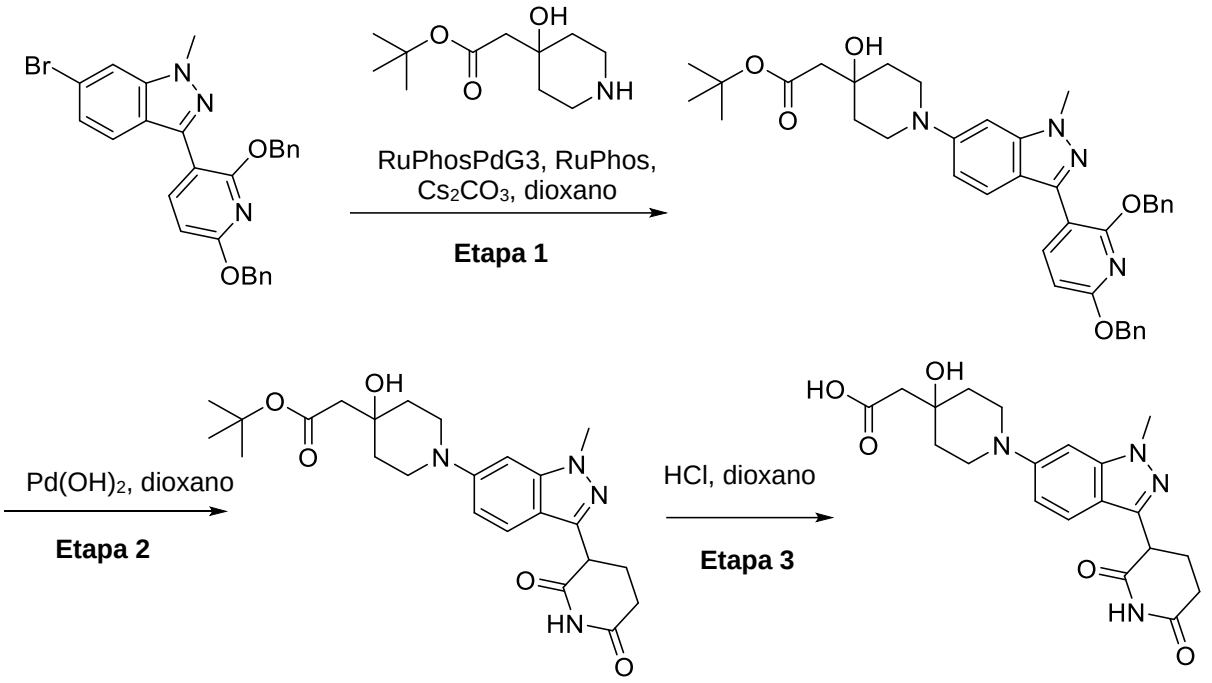
Se obtuvo el compuesto 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (900 mg, 1,84 mmol, 39,27 % de rendimiento) como un sólido azul y se confirmó mediante HPLC y SFC.

Se obtuvo el compuesto 2-[1-[2-cloro-4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1 g, 2,13 mmol, 45,45 % de rendimiento) como un sólido azul.

Etapa 5:

A una solución de 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,25 g, 531,99 µmol) en DCM (3 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4 dioxano (3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el producto sal de HCl del ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (240 mg, 522,33 µmol, 98,18 % de rendimiento) como un sólido azul. LC-MS (ES^+): *m/z* 414,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

En un tubo sellado, a una solución de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1,4 g, 2,80 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) se añadió 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo (602,34 mg, 2,80 mmol) y carbonato de cesio (2,73 g, 8,39 mmol) con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos antes de añadir RuPhos (130,56 mg, 279,78 µmol) y RuPhosPdG3 (234,00 mg, 279,78 µmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50,0 mL), se lavó con agua (20,0 mL) y una solución de salmuera (30,0 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar 2-[1-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,1 g, 1,64 mmol, 58,64 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 635,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

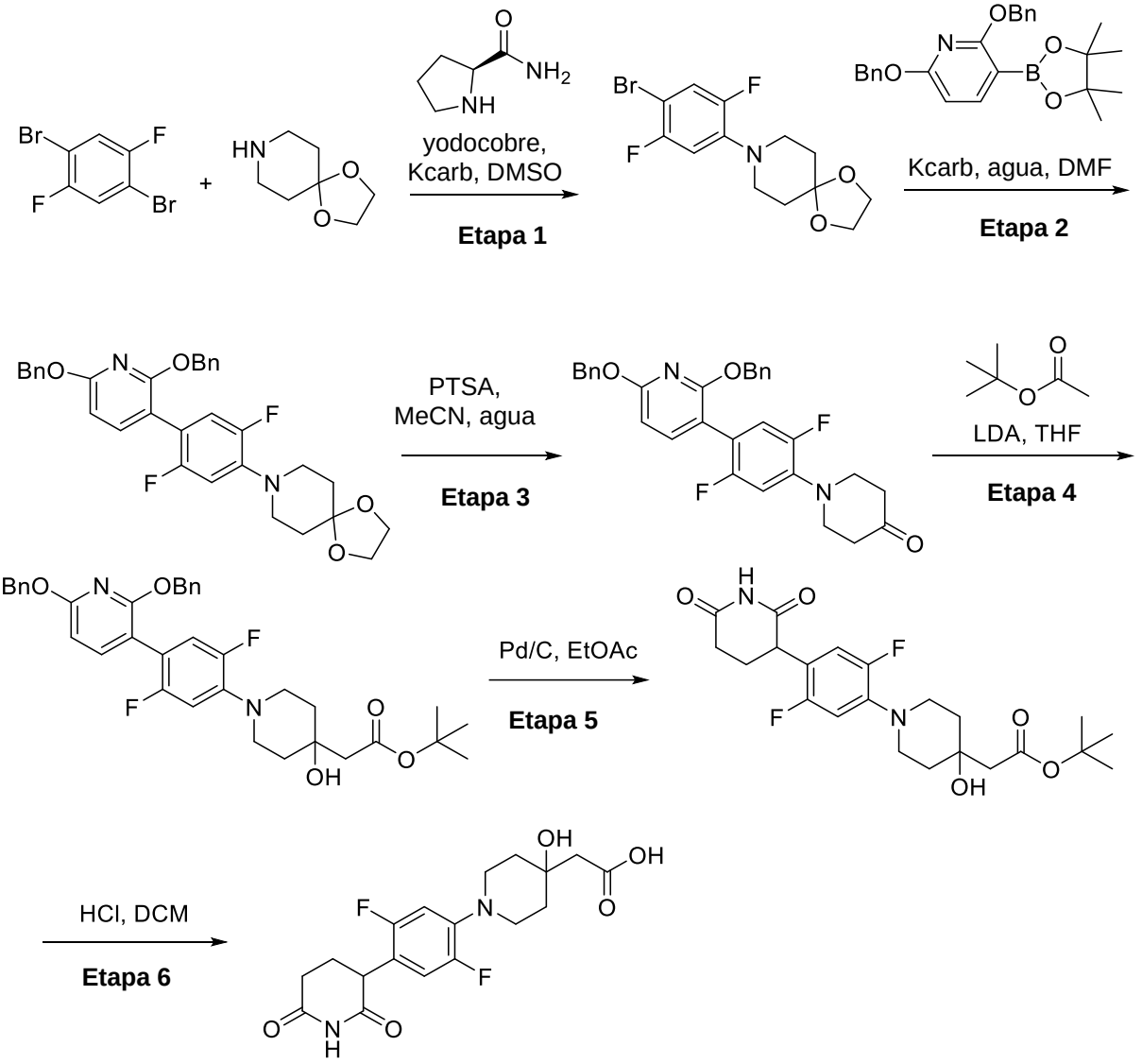
A una solución agitada de 2-[1-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2,0 g, 3,15 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) purgado con gas nitrógeno, se añadió hidróxido de paladio sobre carbono, base seca al 20 % en peso (442,48 mg, 3,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se

lavó con acetato de etilo (200 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 75 % en éter de petróleo) para producir 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,2 g, 2,59 mmol, 82,34 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 457,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,2 g, 2,59 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (648,58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se lavó con hexano (100 mL) y se secó para obtener el producto sal de HCl del ácido 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (1,15 g, 2,16 mmol, 83,40 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 401,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético



Etapa 1:

Una mezcla de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (20 g, 139,68 mmol, 17,86 mL), 1,4-dibromo-2,5-difluoro-benceno (113,93 g, 419,04 mmol), yodocobre (6,65 g, 34,92 mmol, 1,18 mL), carbonato de potasio (57,92 g, 419,04 mmol) y (2S)-pirrolidin-2-carboxamida (7,97 g, 69,84 mmol) en DMSO (120 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo/éter de petróleo al 0-10 % como eluyente a 50 mL/min). Se obtuvo el compuesto 8-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,8 g, 4,31 mmol, 3,09 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 334,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Una mezcla de 8-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,8 g, 5,39 mmol),2,6-bis(benciloxi)-3 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (3,37 g, 8,08 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (394,15 mg, 538,67 µmol),K_2CO_3 (2,23 g, 16,16 mmol) en DMF (20 mL) y agua (4 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $CaCl_2$ (20 mL) y salmuera (20 mL). Luego se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50 % a 60 mL/min). Se obtuvo el compuesto 8-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,8 g, 2,46 mmol, 45,61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): *m/z* 545,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 8-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,0 g, 1,36 mmol) en acetona (90 mL) y agua (21 mL) se añadió PTSA (935,97 mg, 5,44 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de completar la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la acetona y el residuo se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL×1), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]piperidin-4-ona (1,03 g, 1,03 mmol, 75,72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 501,2 $[M+ H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de LDA (1 M, 3,02 mL) en THF (45 mL) se añadió gota a gota acetato de terc-butilo (336,27 mg, 2,89 mmol, 389,65 µl) a -70 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego una solución de 1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]piperidin-4-ona (1,8 g, 2,52 mmol) en THF (45 mL) se añadió gota a gota a través de un embudo. Después de 30 minutos a -70 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL×2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo/éter de petróleo al 0-40 % como eluyente a 50 mL/min). Se obtuvo

2-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (600 mg, 846,45 µmol, 33,63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 617,3 $[M+H]^+$.

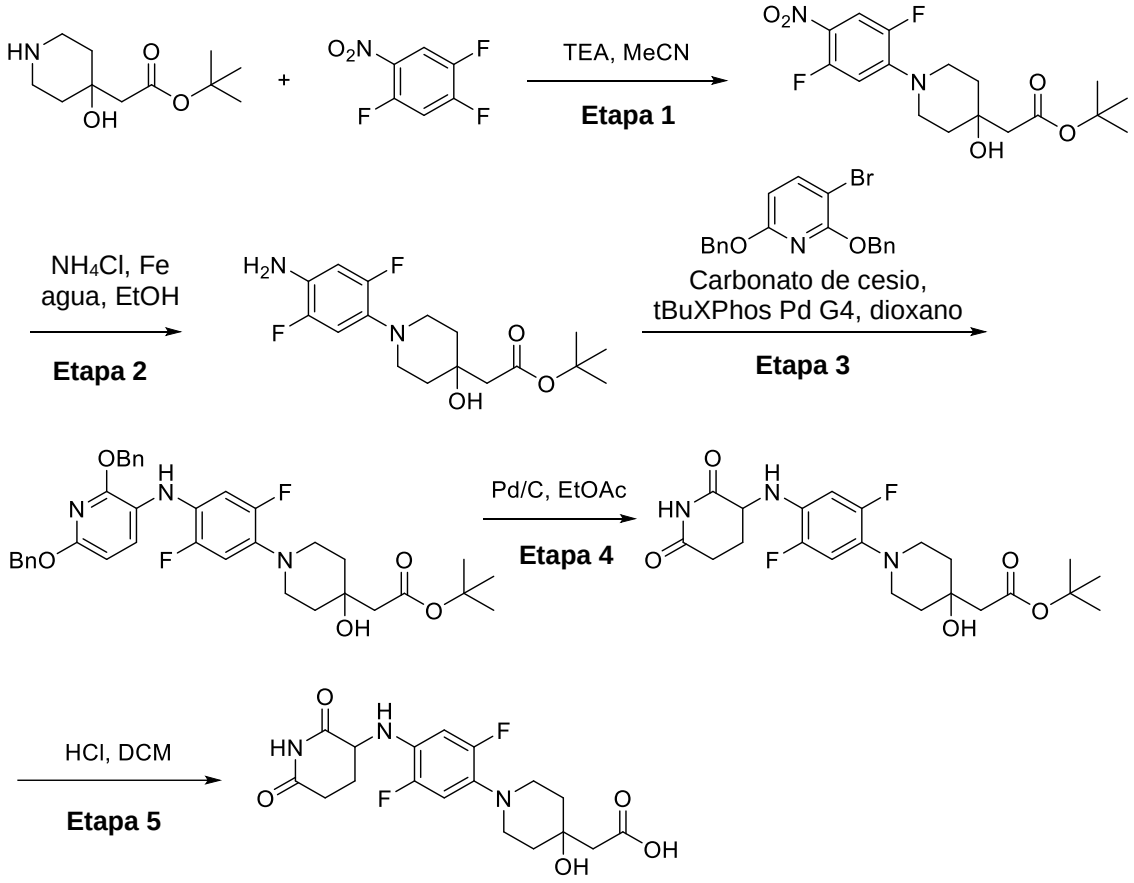
Etapa 5:

A una solución de 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,6 g, 972,93 µmol) en metanol (5 mL) se añadió Pd/C al 10 % (590,83 mg, 486,47 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. El producto bruto 2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (0,4 g, 912,28 µmol, 93,77 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS(ES^+): *m/z* 437,1 $[M–H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (0,4 g, 912,28 µmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl (12 M, 760,23 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (ACSWH-GX-U/Phenomenex Luna C18 150 x 40 mm x 15 um; agua (TFA al 0,1 %)/ACN; gradiente del 10 al 40 %; tiempo (min): 11). Se obtuvo el compuesto 2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético (0,1 g, 238,77 µmol, 26,17 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,53 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,2, 13,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 7,2, 12,0 Hz, 1H), 4,43 - 4,12 (m, 1H), 4,09 - 3,87 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 3H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,53 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,19 (dq, *J* = 3,6, 13,0 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H).

Síntesis del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (4 g, 22,59 mmol, 2,60 mL) y 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo (4,86 g, 22,59 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió TEA (85,72 mg, 847,07 µmol, 118,06 µl), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para producir 2-[1-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (5 g, 13,32 mmol, 58,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 373,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2-[1-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2 g, 5,37 mmol) en etanol (20 mL) y agua (4 mL) se añadió hierro (1,20 g, 21,48 mmol) y cloruro de amonio (2,30 g, 42,97 mmol), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-[1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,5 g, 4,24 mmol, 78,95 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 343,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (1,47 g, 3,98 mmol) y 2-[1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,5 g, 4,38 mmol)

en dioxano (15 mL) se añadió carbonato de cesio (3,89 g, 11,95 mmol) y tBuXPhos Pd G3 (316,79 mg, 398,28 µmol). Luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. Al completarse, la reacción se inactivó con agua (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (15 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×3), 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 = 1/0 a 1/1) para producir 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridilo) de terc-butilo amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,3 g, 1,95 mmol, 49,05 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 632,5$[M+H]^+$.

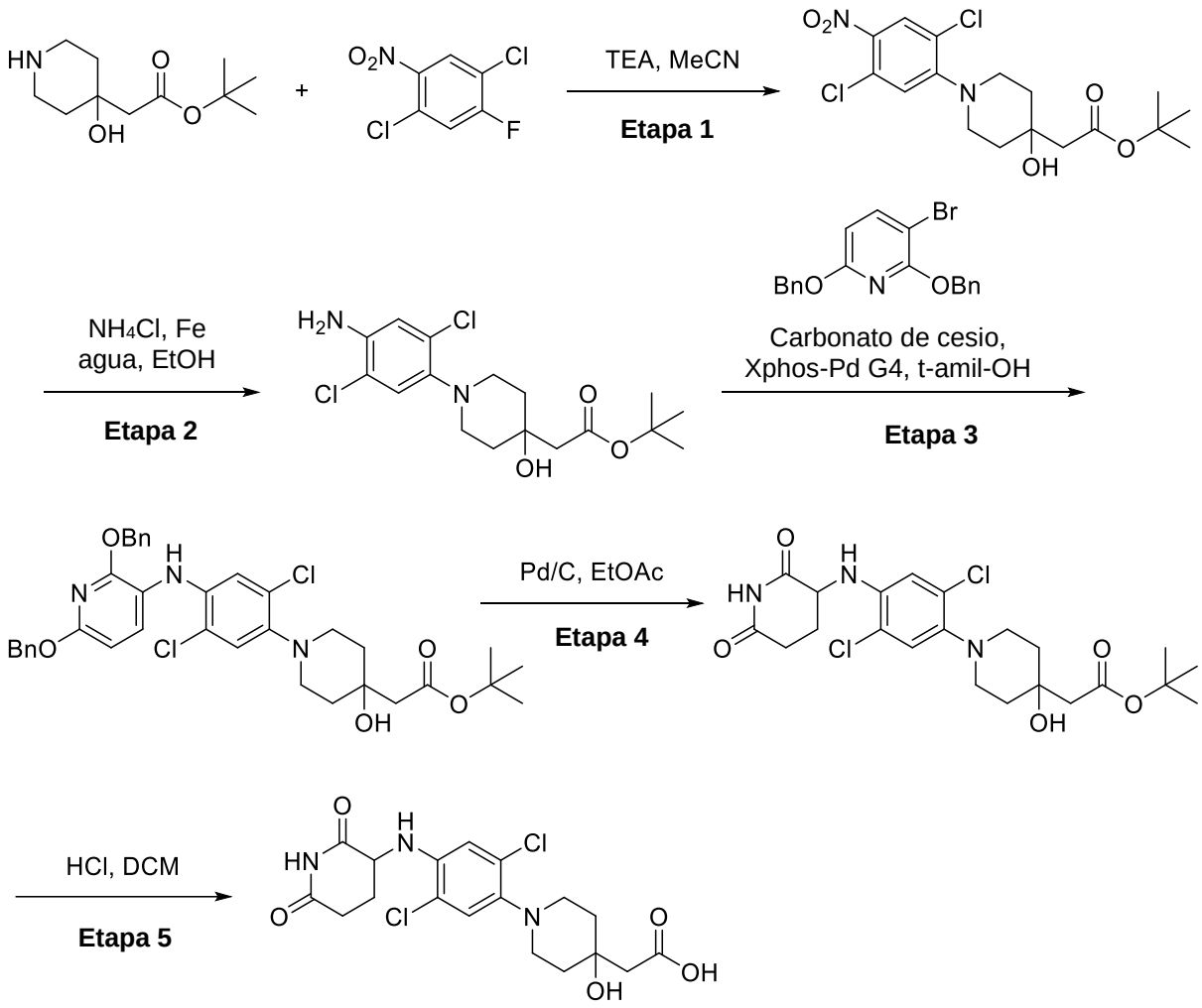
Etapa 4:

A una solución de 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,3 g, 2,06 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió Pd al 10 % (219,00 mg, 205,79 µmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas en H_2 (15 psi). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,8 g, 1,76 mmol, 85,72 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS(ES^+): *m/z* 454,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,8 g, 1,76 mmol) en DCM (8 mL) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 1,47 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetonitrilo (5 mL) y se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Luego se filtró y la torta del filtro se secó al vacío para dar sal de HCl del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (600 mg, 1,38 mmol, 78,40 % de rendimiento) como un sólido púrpura. LC-MS(ES+): *m/z* 398,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución de 1,4-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenceno (2 g, 9,52 mmol, 1,30 mL) y 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo (2,26 g, 10,48 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió TEA (1,45 g, 14,29 mmol, 1,99 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mLx3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvo el compuesto 2-[1-(2,5-dicloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3,5 g, 8,48 mmol, 89,02 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 405,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2-[1-(2,5-dicloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3,5 g, 8,64 mmol) en etanol (30 mL) y agua (6 mL) se añadió hierro (1,93 g, 34,54 mmol, 245,46 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para dar 2-[1-(4-amino-2,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3 g, 7,89 mmol, 91,32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 375,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 2-[1-(4-amino-2,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1 g, 2,66 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3 -bromopiridina (1,18 g, 3,20 mmol) en t-Amil-OH (10 mL) se añadió carbonato de cesio (2,60 g, 7,99 mmol) y X-Phos-Pd G4 (229,28 mg, 266,46 µmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 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 = 1/0 a 1/1) para proporcionar 2-[1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (550 mg, 723,94 µmol, 27,17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 664,1 $[M+H]^+$.

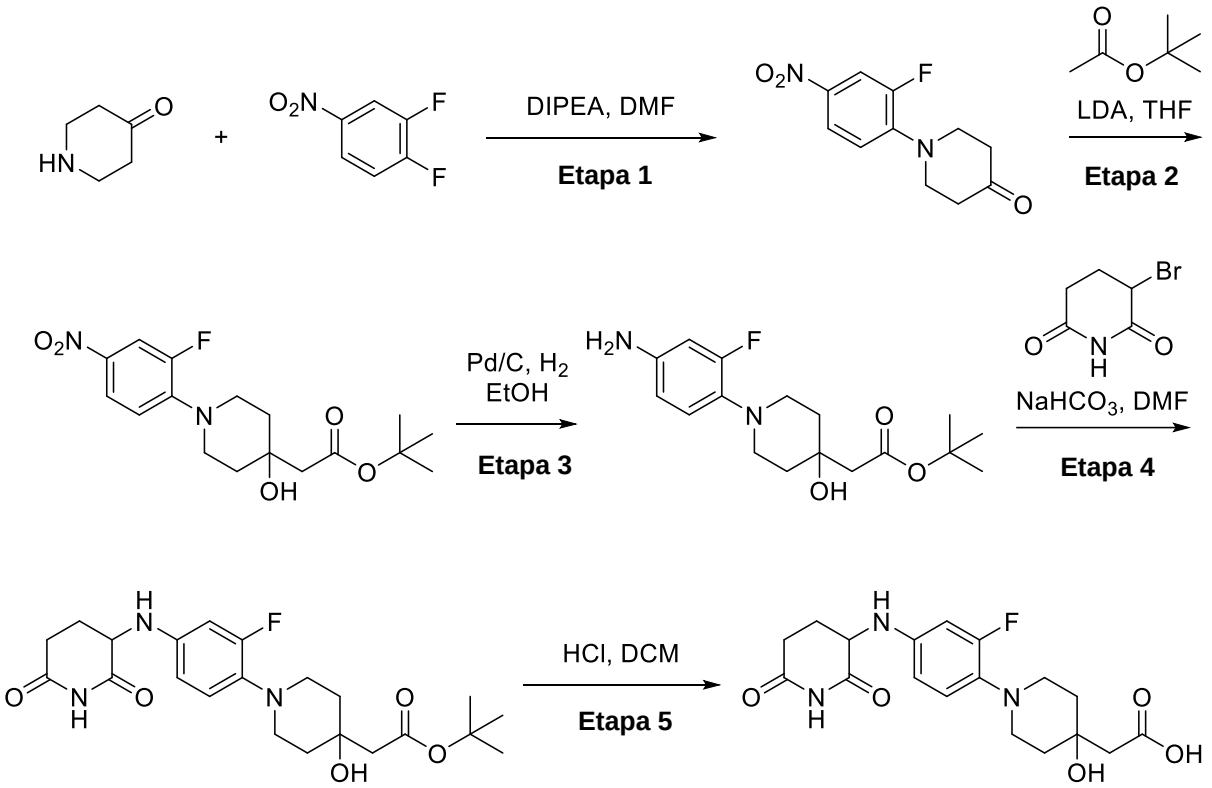
Etapa 4:

A una solución de 2-[1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (550 mg, 827,55 µmol) en acetato de etilo (6 mL) se añadió Pd/C al 10 % (50 mg) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas en H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material se extrajo bruto. Se obtuvo un compuesto 2-[1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (150 mg, 245,36 µmol, 29,65 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ES^+): *m/z* 486,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de 2-[1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (150 mg, 308,40 µmol) en DCM (2 mL) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 257,00 µl) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa (condición TFA) para dar ácido 1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (90 mg, 180,51 µmol, 58,53 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ES^+): *m/z* 429,9 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución agitada de sal de HCl de piperidin-4-ona (20 g, 147,50 mmol) y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (26,99 g, 169,63 mmol, 18,74 mL) en DMSO (200 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (19,06 g, 147,50 mmol, 25,69 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se controló por TLC. Después de 16 horas y el consumo completo del reactivo observado por TLC, se añadió agua helada a la mezcla de reacción y el sólido se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido se secó por completo para obtener 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (28 g, 115,66 mmol, 78,41 % de rendimiento). LC-MS (ES^-): *m/z* 237,1 $[M-H]^-$.

Etapa 2:

A una solución agitada de acetato de terc-butilo (7,31 g, 62,97 mmol, 8,47 mL) en THF se añadió diisopropilamida de litio (13,49 g, 125,94 mmol) a -78 ºC. La mezcla se dejó agitar durante una hora, después de lo cual se añadió 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (15 g, 62,97 mmol). La reacción se continuó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL) y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidilo de terc-butilo]acetato de terc-butilo (17,6 g, 43,71 mmol, 69,41 % de rendimiento) como un líquido marrón gomoso. LC-MS (ES^+): *m/z* 355,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A la solución agitada de 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (17,6 g, 49,67 mmol) en etanol (200 mL) se le añadió paladio, 10 % sobre carbono, tipo 487, seco (15 g, 140,95 mmol). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (13 g, 38,99 mmol, 78,51 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 325,2 $[M+H]^+$.

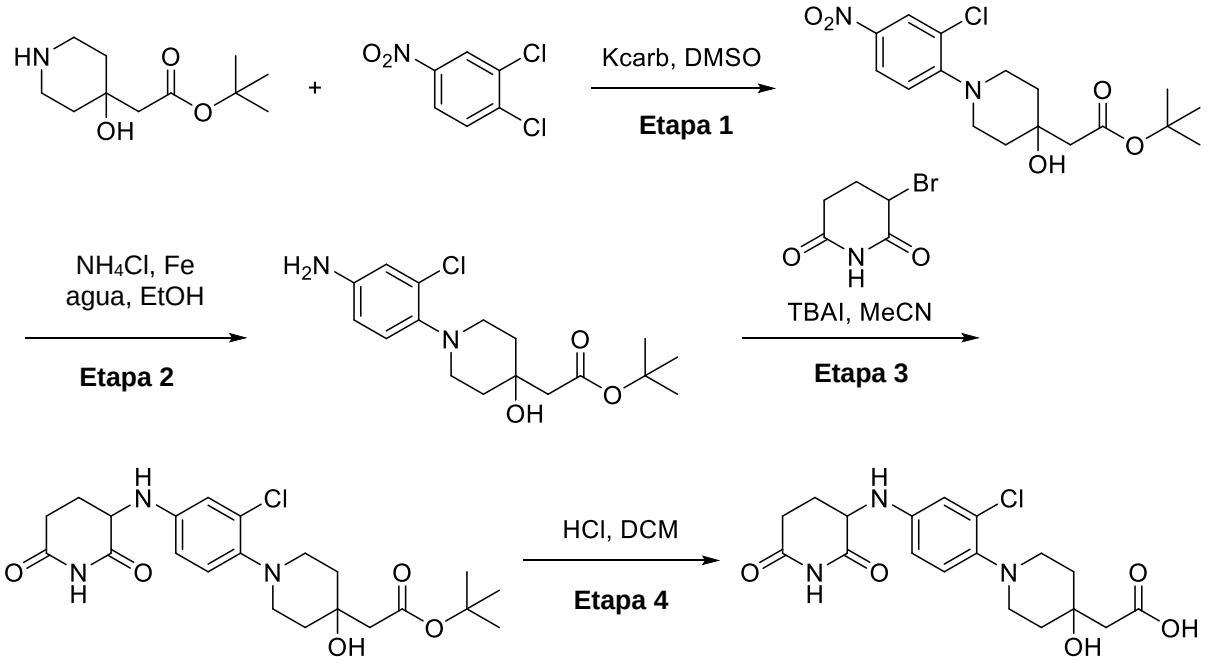
Etapa 4:

A una solución agitada de 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (13 g, 40,08 mmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (15,39 g, 80,15 mmol) en DMF (100 mL) se añadió bicarbonato de sodio (6,73 g, 80,15 mmol). La reacción se llevó a cabo a 65 °C durante la noche y se controló por TLC. Una vez completada la reacción, el producto se extrajo mediante tratamiento con acetato de etilo y agua. La capa orgánica extraída se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a alto vacío para obtener el bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo para dar 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (11,5 g, 65,41 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 436,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A la solución agitada de 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (411 mg, 943,77 µmol) en DCM (10 mL) se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, 99 % (4 M, 4,72 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se controló por UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se volvió a disolver en DCM y se añadió MTBE para producir la precipitación. Centrifugación para decantar el sólido. Se eliminó el disolvente. El sólido se secó a alto vacío para dar sal de HCl del ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (365 mg, 789,96 µmol, 83,70 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ES^+): *m/z* 380,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución de 1,2-dicloro-4-nitrobenceno (5 g, 26,04 mmol) y 1,2-dicloro-4-nitrobenceno (5 g, 26,04 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió carbonato de potasio (10,80 g, 78,13 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 20 °C y se vertió en agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200x2 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (9,4 g, 22,8 mmol, 87,6 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,29 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2:

A una mezcla de 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (9,4 g, 25,35 mmol) en etanol (190 mL) y agua (38 mL) se añadió cloruro de amonio (4,07 g, 76,05 mmol) y polvo de hierro (4,25 g, 76,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el polvo de hierro y se concentró para eliminar el disolvente. Luego se vertió en agua (400 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mLx2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (8,64 g, 22,94 mmol, 90 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J*= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H), 4,43 (s, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (s,

9H).

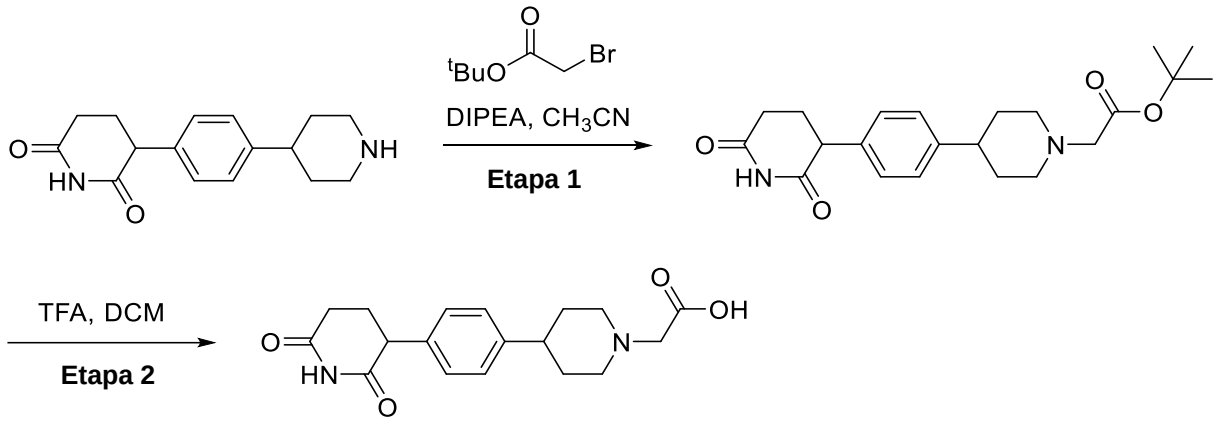
Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (6,4 g, 18,78 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió TBAI (13 g, 9,39 mmol), $NaHCO_3$ (4,41 g, 56,33 mmol). Después de 5 minutos de agitación, se añadió a temperatura ambiente 3-bromopiperidin-2,6-diona (3,61 g, 18,78 mmol). Después de 10 minutos, la temperatura de la reacción se elevó a 90 °C y la reacción continuó durante aproximadamente 72 horas. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mLx2), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para dar 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetatocarbamato de terc-butilo (4,0 g, 8,41 mmol, 44,8 % de rendimiento) como un sólido azul. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 6,95 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd,*J*= 2,4, 8,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,58 (t, *J*= 4,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,85 (dd, *J*= 4,4, 12,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 452,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (150 mg, 331,90 µmol) en DCM anhidro (2 mL) se añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (331,90 µmol, 3 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir sal de HCl del ácido 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (140 mg, 320,61 µmol, 96,60 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 396,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético



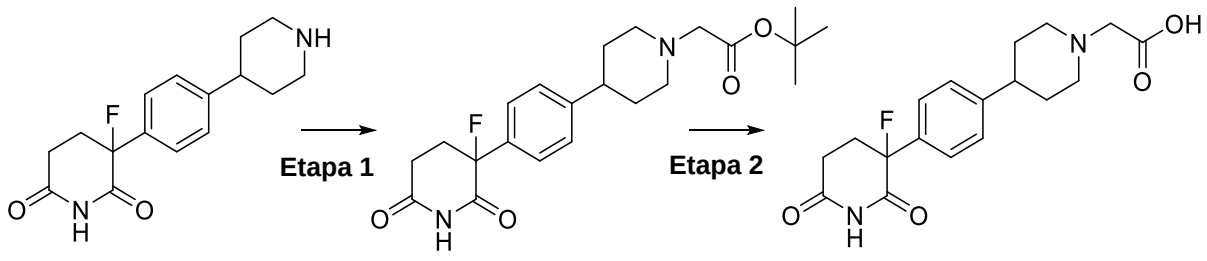
Etapa 1:

Una solución de sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (0,150 g, 388,23 µmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió N,N-diisopropiletilamina (150,53 mg, 1,16 mmol, 202,87 µL), seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (75,73 mg, 388,23 µmol, 56,94 µL) a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La evolución de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (0,150 g, 319,69 µmol, 82,34 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 387,50 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (0,2 g, 517,49 µmol) de terc-butilo en DCM (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (885,08 mg, 7,76 mmol, 598,03 µl) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se lavó con éter dietílico (5 mL) para producir sal de TFA del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético (0,14 g, 226,29 µmol, 43,73 % de rendimiento) una gominola negra. LC-MS (ES^+): *m/z* 331,46 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético



Los procedimientos son similares a los del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético, excepto que la síntesis comenzó con 3-fluoro-3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona.

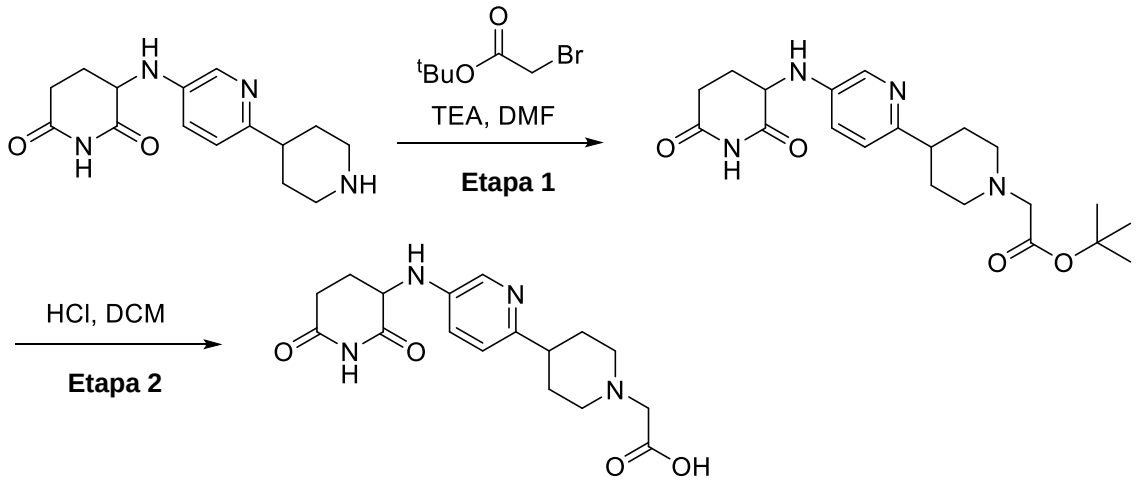
Etapa 1:

Se obtuvo el compuesto 2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (0,070 g, 162,68 µmol, 29,90 % de rendimiento) como semisólido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 405,31 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se obtuvo la sal de TFA del ácido 2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético (0,060 g, 90,83 µmol, 52,48 % de rendimiento) como semisólido incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 349,65 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético



Etapa 1:

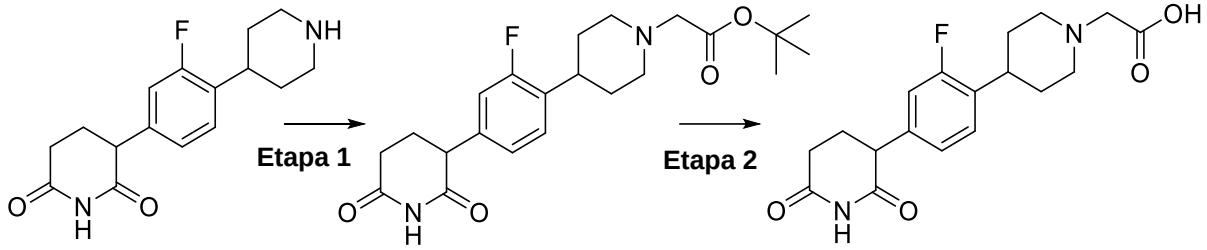
A una solución de 3-[[6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (130 mg, 450,85 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (105,53 mg, 541,02 µmol, 79,34 µL) en DMF (5 mL) se añadió TEA (364,97 mg, 3,61 mmol, 502,72 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de que LC-MS mostrara el consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (ACSWH-GX-O/Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 um/agua (TFA al 0,1 %) -ACN/Comienzo B: 2- Fin B: 32/Tiempo de gradiente (min): 7). Se obtuvo el compuesto 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (90 mg, 223,61 µmol, 49,60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 403,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetato de

terc-butilo (90 mg, 223,61 µmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (12 M, 186,34 µL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCM. Se obtuvo el compuesto de sal de HCl del ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético (60 mg, 156,72 µmol, 70,09 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 347,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético



Los procedimientos son idénticos a los del ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético, excepto que la síntesis comenzó con 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona.

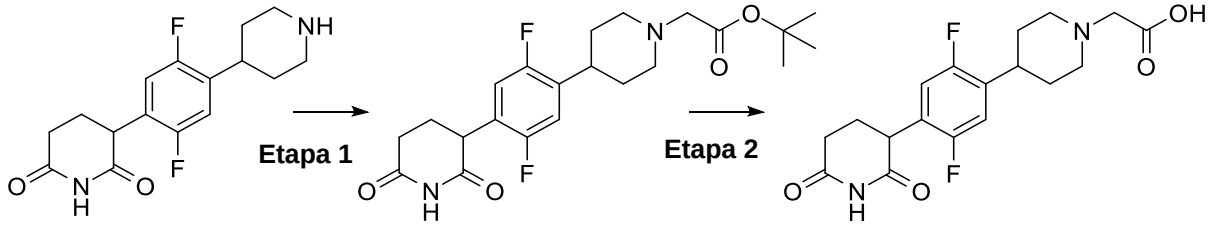
Etapa 1:

Se obtuvo el compuesto 2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (147 mg, 348,90 µmol, 33,77 % de rendimiento) como un blanco sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 405,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se obtuvo la sal de HCl del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (130 mg, 337,81 µmol, 97,60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 349,0 $[M+H]^+$.

Síntesis de ácido 2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)acético



Los procedimientos son idénticos a los del ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético, excepto que la síntesis comenzó con 3-[2,5-difluoro -4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona.

Etapa 1:

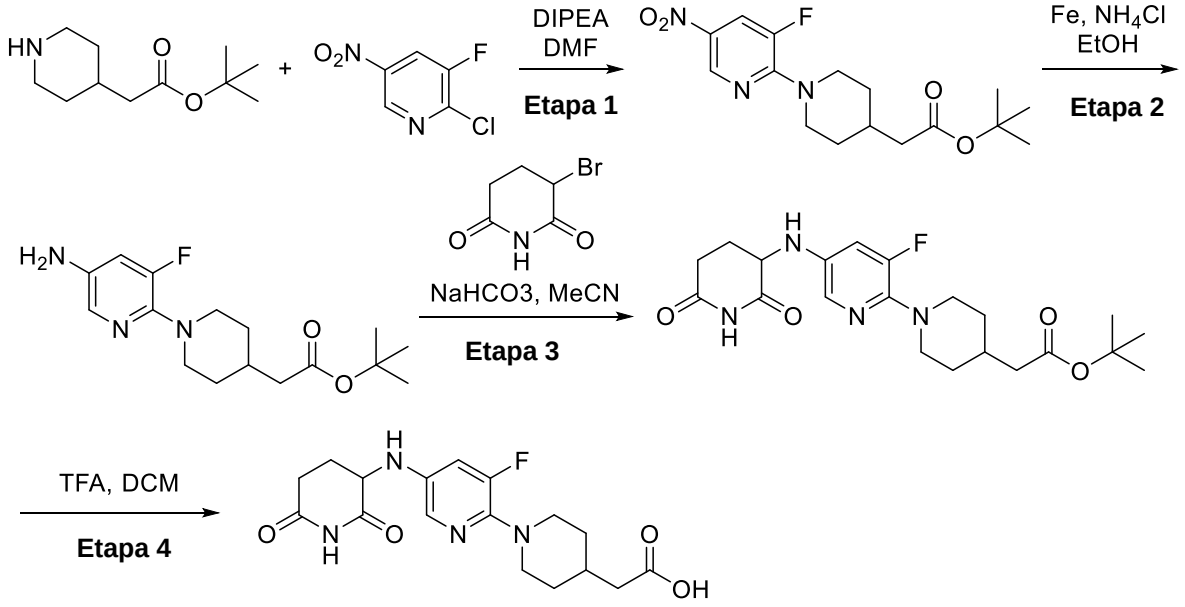
Se obtuvo el compuesto 2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (240 mg, 568,10 µmol, 70,06 % de rendimiento) como un blanco sólido. LC-MS

(ES$^+$): *m/z* 423,2[M+H]$^+$.

Etapa 2:

Se obtuvo el compuesto ácido 2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)acético (200 mg, 545,91 µmol, 96,10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. El producto bruto se comprobó por TLC y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del ácido 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A un matraz de fondo redondo de una boca de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(4-piperidil)acetato de terc-butilo (2 g, 10,04 mmol) en DMF (30 mL) se añadió DIPEA (3,89 g, 30,11 mmol, 5,24 mL) seguido de 2-cloro-3-fluoro-5-nitro-piridina (1,77 g, 10,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas y se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua fría (300 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 mL), solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 2-[1-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2,5 g, 6,58 mmol, 65,52 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 340,2 [M+H]$^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 250 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[1-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1 g, 2,45 mmol) en etanol (25 mL) y agua (8 mL) se añadió una solución de cloruro de amonio (656,50 mg,

12,27 mmol, 429,09 µL) en agua (3 mL). Esto fue seguido por la adición en porciones de polvo de hierro (685,39 mg, 12,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 4 horas. Después de detectar el 58 % del producto mediante LC-MS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x40 mL), solución de salmuera (40 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAC al 65-70 % en éter de petróleo) para producir 2-[1-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (570 mg, 1,76 mmol, 71,68 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 310,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

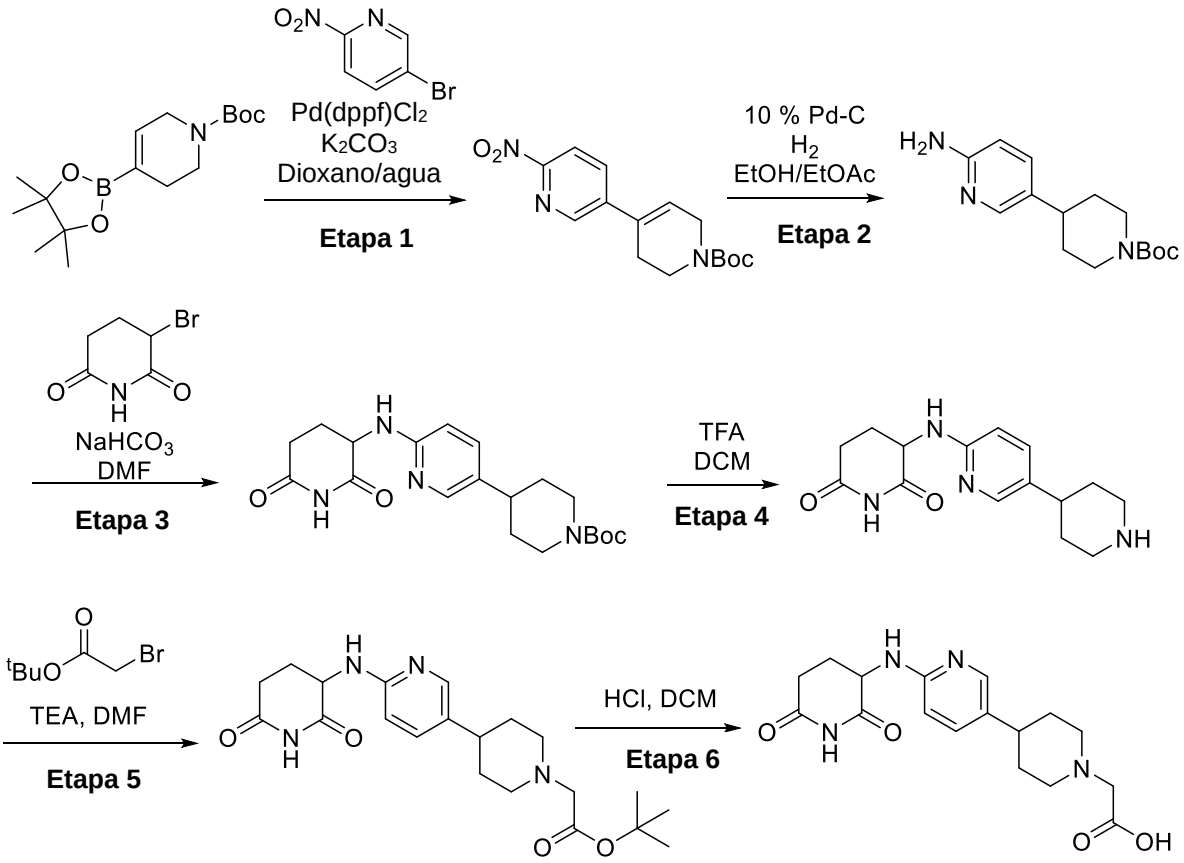
En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 que contiene una solución bien agitada de 2-[1-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (780 mg, 2,43 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió bicarbonato de sodio (1,02 g, 12,13 mmol) seguido de 3-bromopiperidin-2,6-diona (931,40 mg, 4,85 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se controló por LC-MS. Después de una conversión de aproximadamente el 60 %, se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (931,40 mg, 4,85 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas más. Después de una conversión de aproximadamente el 65 %, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 65-80 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (30 g de columna HP-C18 mediante el uso de un gradiente de 0,1 % de NH_4OAc en CAN con el producto deseado eluido a 49-53 % de NH_4OAc al 0,1 % en ACN (velocidad de flujo de 10 mL/min) para producir 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (400 mg, 948,45 µmol, 39,11 % de rendimiento) como un sólido beige. LC-MS (ES^+): *m/z* 421,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (130 mg, 242,39 µmol) en DCM (3 mL) se añadió gota a gota TFA (1,48 g, 12,98 mmol, 1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se controló por LC-MS. Una vez completada la reacción, los volátiles se eliminaron por destilación a presión reducida para obtener un residuo marrón, que se trituró con MTBE (10 mL) para producir sal bruta de TFA del ácido

2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético (102 mg, 183,36 µmol, 75,65 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 365,2 $(M+H)^+$.

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 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 ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (2,70 g, 3,69 mmol) y la reacción se calentó a reflujo a 80 ºC durante 4 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Al completarse, la 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, malla 100-200, acetato de etilo al 0-20 % 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 blancuzco. 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 añadió paladio al 10 % sobre carbón, tipo 487, seco (4,36 g, 40,94 mmol). La reacción se agitó bajo hidrógeno gaseoso durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la reacción se filtró a través de lecho de celite 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 le 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 la evolución 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 sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para obtener el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo 0-100 % 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. A continuación, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 mL) para producir sal de TFA de 3-[[5-(4-piperidil)-2-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (1,1 g, 2,05 mmol, 72,41 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 289,47 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

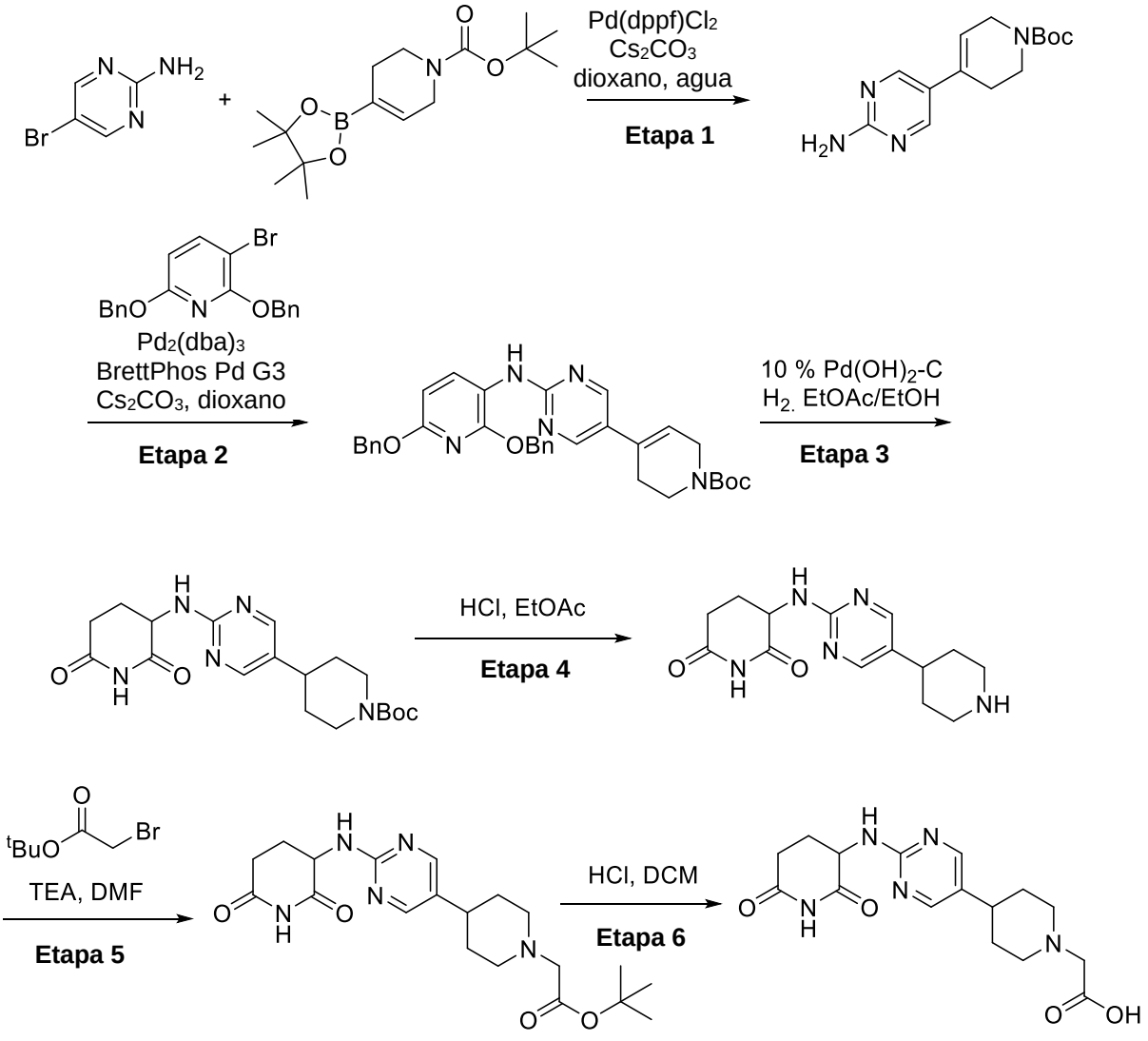
A una solución de 3-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)amino)piperidin-2,6-diona (70 mg, 242,77 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (52,09 mg, 267,04 µmol, 39,16 µL) en DMF (1 mL) se añadió TEA (196,52 mg, 1,94 mmol, 270,69 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo mostrado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto 2-(4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (107 mg, 265,85 µmol, 109,51 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 403,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 2-[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (107 mg, 265,85 µmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (12 M, 22,15 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo completo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto sal de HCl del ácido 2-(4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-3-il)piperidin-1-il)acético (108 mg, 282,10 µmol, 106,11 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 347,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-(4-(2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)acético



Etapa 1:

A la solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,53 g, 27,59 mmol) y 5-bromopirimidin-2-amina (4 g, 22,99 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (4 mL), se añadió carbonato de cesio (14,98 g, 45,98 mmol) y ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (1,88 g, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1-1/1). El producto deseado 4-(2-aminopirimidin-5-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (5,27 g, 19,07 mmol, 82,96 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 277,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A la mezcla de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 398,07 µmol) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (176,86 mg, 477,68 µmol) en dioxano (5 mL) se añadió (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona; paladio (36,45 mg, 39,81 µmol), diciclohexil(2,4,6-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1-bifenil]-2-il)fosfina (42,73 mg, 79,61 µmol) y carbonato de cesio (389,10 mg, 1,19 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). El producto deseado 4-[2-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]pirimidin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (181 mg, 260,14 µmol, 65,35 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 566,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A la solución de 4-[2-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]pirimidin-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,76 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono, 20 % en peso (247,39 mg, 1,76 mmol). La mezcla se purgó tres veces con H_2 y se agitó en atmósfera de H_2 a 45 ºC durante 3 horas. Después del consumo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatorio. (PE/EA=1/2-0/1). El producto deseado 4-[2-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (315 mg, 680,23 µmol, 38,62 % de rendimiento) se obtuvo como sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 389,9 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A la solución de 4-[2-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 256,77 µmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió solución de cloruro de

hidrógeno 1,0 M en acetato de etilo (18,72 mg, 513,55 µmol, 23,41 µL) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de consumir el reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla se concentró para dar el producto bruto sal de HCl de 3-[[5-(4-piperidil)pirimidin-2-il]amino]piperidin-2,6-diona (43,2 mg, 132,60 µmol, 51,64 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 290,1 $[M+H]^+$.

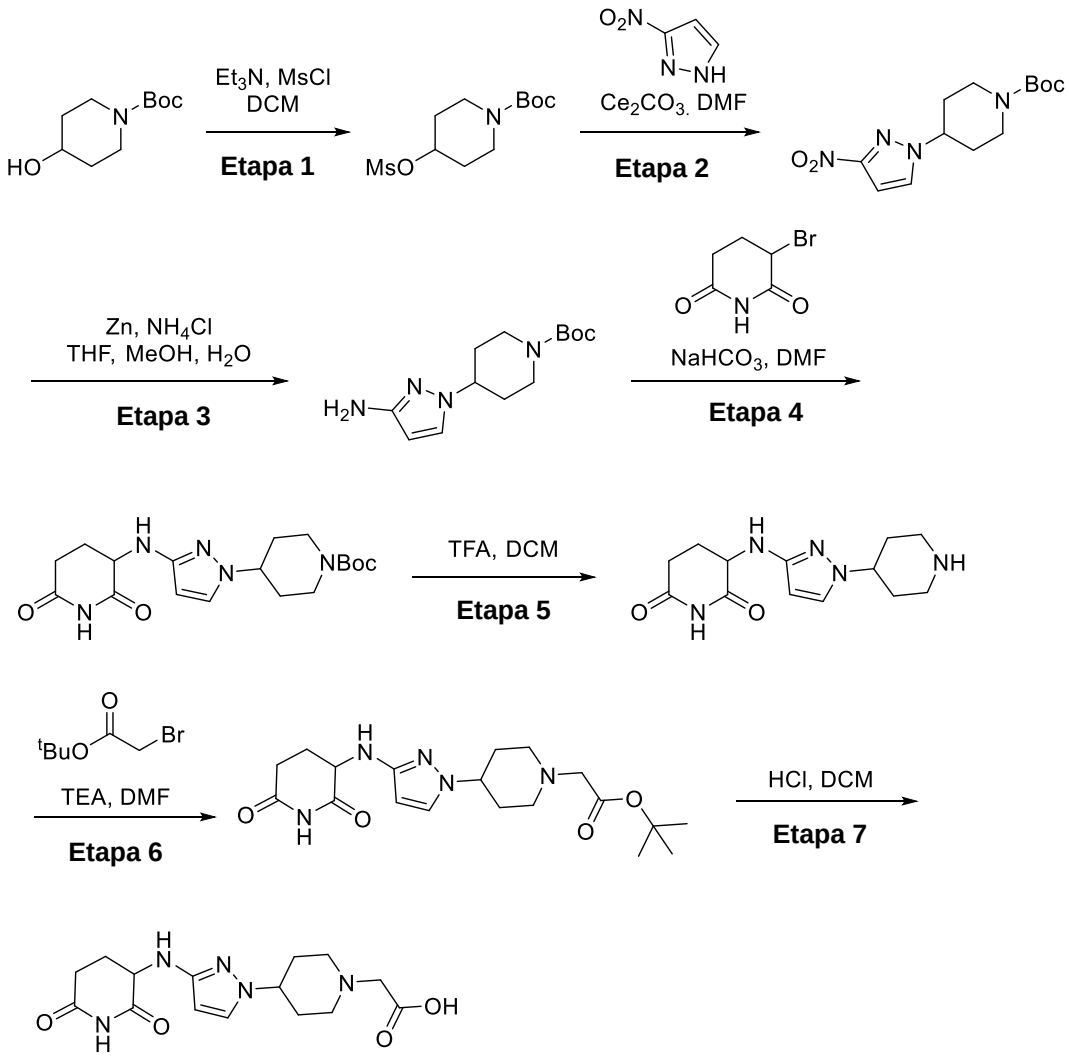
Etapa 5:

A una solución de 3-[[5-(4-piperidil)pirimidin-2-il]amino]piperidin-2,6-diona (80 mg, 276,50 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (59,33 mg, 304,15 µmol, 44,61 µL) en DMF (2 mL) se añadió TEA (223,83 mg, 2,21 mmol, 308,31 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto 2-(4-(2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (80 mg, 198,28 µmol, 71,71 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 404,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 2-[4-[2-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirimidin-5-il]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (80 mg, 198,28 µmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (12 M, 165,23 µl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo completo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto sal de HCl del ácido 2-(4-(2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)acético (95 mg, 247,51 µmol, 124,83 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 348,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)acético



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 en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilsulfoniloxi piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, 136,03 mmol, 91,26 % de rendimiento, 95 % de pureza) 4-metilsulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, 136,03 mmol, 91,26 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,84-4,79 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,17-2,51 (m, 5H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,65 -1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

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 (acetato de etilo al 30 %-40 % 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 amoníaco; clorhidrato (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 de un lecho de celite 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 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 con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera enfriada para obtener el producto bruto. Se purificó por cromatografía de fase inversa sobre celite mediante el uso de 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 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se trituró con éter dietílico (100 mL) para producir 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

$[M+H]^+$.

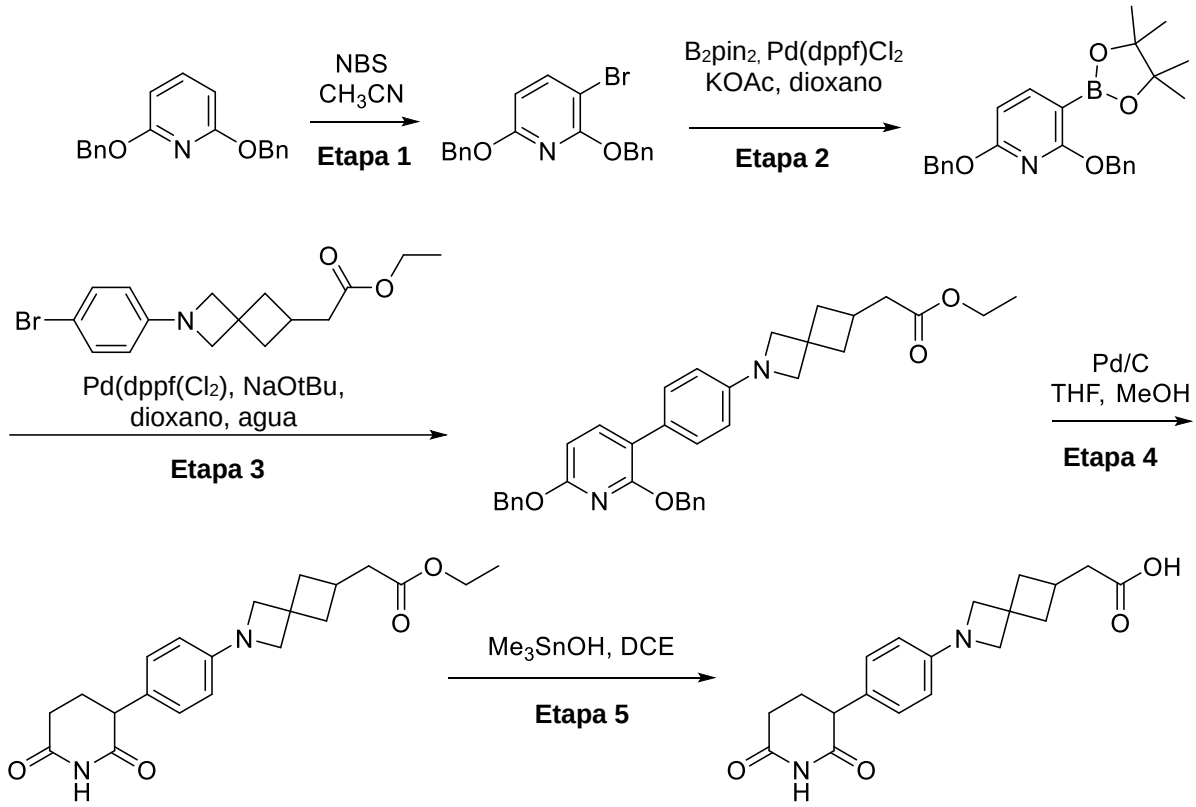
Etapa 6:

A una solución de 3-((1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)amino)piperidin-2,6-diona (180 mg, 649,07 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (139,26 mg, 713,97 µmol, 104,71 µL) en DMF (2 mL) se añadió TEA (525,43 mg, 5,19 mmol, 723,73 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mLx2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)acetato de terc-butilo (120 mg, 288,95 µmol, 44,52 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 392,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución de 2-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]pirazol-1-il]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (120 mg, 306,54 µmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (12 M, 255,45 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El compuesto sal HCl del ácido 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)acético (140 mg, 376,53 µmol, 122,83 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 336,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acético



Etapa 1:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxipiridina (57 g, 144,78 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se añadió N-bromosuccinimida (25,77 g, 144,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La evolución de la reacción se controló por LC-MS y TLC. Después de consumir el material de partida según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se repartió entre EtOAc (2 x 250 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (100 mL) y se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (60 g, 90,75 mmol, 62,68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 292,2 $[M-Br+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (35 g, 94,53 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (36,01 g, 141,80 mmol) en dioxano (400 mL) se añadió acetato de potasio (27,83 g, 283,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (3,86 g, 4,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente con argón durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción

se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para producir 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (30 g, 38,21 mmol, 40,42 % de rendimiento) como una gominola de color verde claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 418,53 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[2-(4-bromofenil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acetato de etilo (0,5 g, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (142,06 mg, 1,48 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (216,33 mg, 295,65 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida a 50 °C. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, etanol al 0-30 % en DCM) para producir 2-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acetato de etilo (0,35 g, 603,08 µmol, 40,80 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 549,32 $[M+H]^+$.

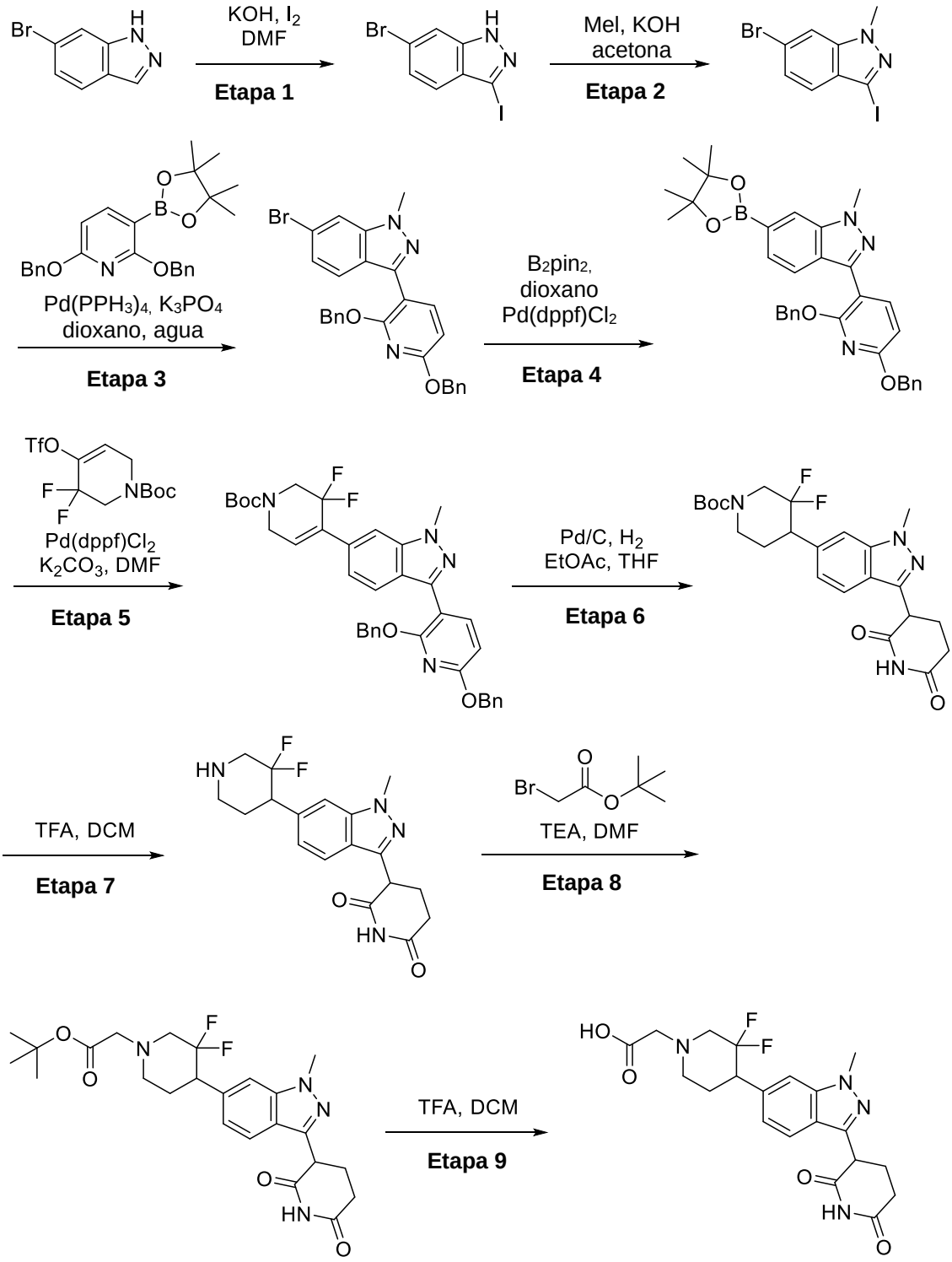
Etapa 4:

A una solución agitada de 2-[2-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acetato de etilo (0,2 g, 364,52 µmol) en THF (10 mL) y etanol (10 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (193,96 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas mientras se controlaba por LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y luego se concentró a presión reducida a 45 °C para producir 2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acetato de etilo (0,2 g, 355,36 µmol, 97,49 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 371,14 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acetato de etilo (0,15 g, 404,92 µmol) en DCE (20 mL) se añadió hidróxido de trimetilestaño (439,31 mg, 2,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se inactivó con HCl en dioxano (0,5 mL) y se concentró a presión reducida a 50 °C para producir ácido de 2-[2-[4-(2,6-dioxo ácido -3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acético (0,2 g, 277,93 µmol, 68,64 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 343,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético



Etapa 1:

A una suspensión de 6-bromo-1H-indazol (15 g, 76,13 mmol) en DMF (120,00 mL) se añadió KOH (10,25 g, 182,71 mmol) en porciones a 0 °C durante un período de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodo (19,63 g, 153,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una mezcla 1:1 de NaCl acuoso saturado y tiosulfato de sodio

saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 6-bromo-3-yodo-1H-indazol (19,5 g, 57,88 mmol, 76,03 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 323,19 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 6-bromo-3-yodo-1H-indazol (19 g, 58,84 mmol) en acetona (200,19 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadió hidróxido de potasio (4,95 g, 88,25 mmol) y se mantuvo a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota yodometano (8,35 g, 58,84 mmol, 3,66 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 30 % en hexano) para producir 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (10,5 g, 29,99 mmol, 50,97 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 337,22 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Una solución de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (3 g, 8,90 mmol), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-2-il)piridina (7,43 g, 17,81 mmol) en 1,4 dioxano (85 mL), agua (30 mL) a temperatura ambiente se desgasificó con argón durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió fosfato tripotásico (5,67 g, 26,71 mmol) y paladio; trifenilfosfano (617,30 mg, 534,20 µmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante otros 10 minutos y luego se agitó a 110 °C durante 4 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil) para proporcionar 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1,5 g, 2,92 mmol, 32,75 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 500,40 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1 g, 2,00 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (507,48 mg, 2,00 mmol) en 1,4 dioxano (10 mL) se añadió acetato de potasio (588,40 mg, 6,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante

5 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (97,92 mg, 119,91 µmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 1 minuto antes de agitarse a 90 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con dioxano. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil, acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil- 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)indazol (0,9 g, 1,52 mmol, 75,94 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 548,45 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (369,00 mg, 1,00 mmol) y 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo) -1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (0,5 g, 913,32 µmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio granular (378,69 mg, 2,74 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (40,10 mg, 54,80 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se agitó a 85 °C durante 3 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con diclorometano (3x20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera (10 mL) y se concentró a presión reducida a 45 °C para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para producir 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 682,09 µmol, 74,68 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 639,97 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

Una solución agitada de 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 798,50 µmol) en EtOAc (10 mL) y THF (10 mL) se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos y se añadió paladio sobre carbono (934,73 mg, 8,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión del globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF (50 mL) y EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para producir 4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo (0,35 g, 556,53 µmol, 69,70 % de rendimiento) como una goma incolora. LC-MS (ES^+): *m/z* 463,48 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución agitada de 4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,220 g, 475,69 µmol) en DCM (10,48 mL) se añadió TFA (296,00 mg, 2,60 mmol, 0,2 mL) a 0 °C y se continuó agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó al vacío para obtener el producto bruto. El bruto se trituró en éter dietílico (10 mL) y el sólido formado se filtró y se secó para producir sal de TFA de 3-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (0,180 g, 324,94 µmol, 68,31 % de rendimiento) como un sólido de color gris. LC-MS (ES^+): *m/z* 363,43 $[M+H]^+$.

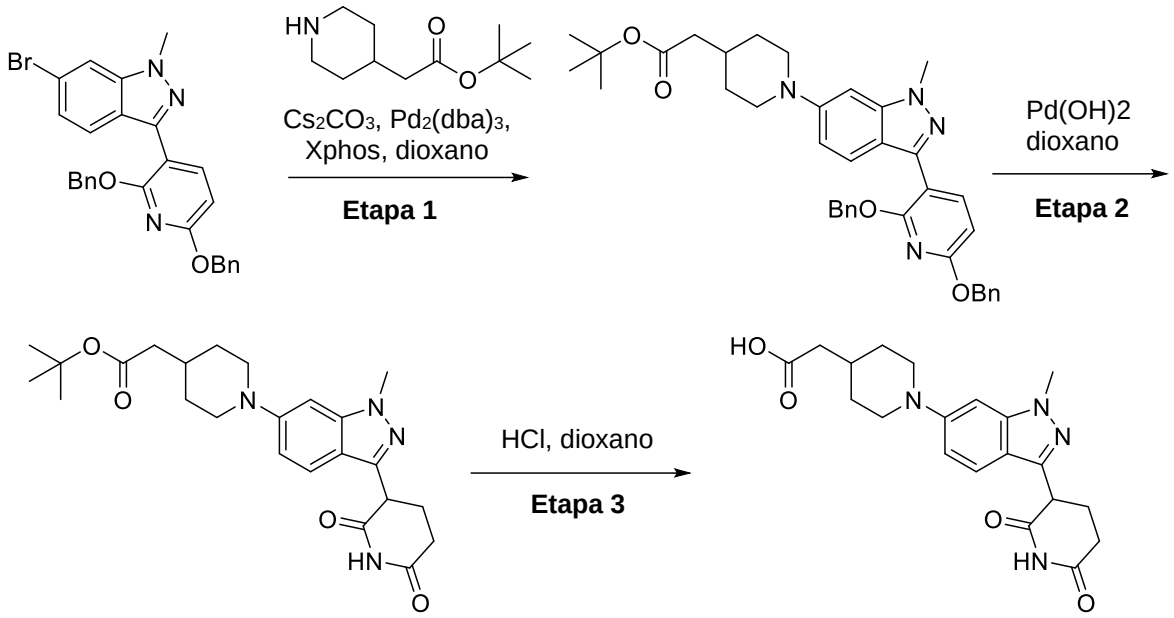
Etapa 8:

A una solución de 3-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (75 mg, 206,97 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (44,41 mg, 227,67 µmol, 33,39 µL) en DMF (2 mL) se añadió TEA (167,55 mg, 1,66 mmol, 230,78 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), 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 1/1). Se obtuvo el compuesto 2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato de terc-butilo (52 mg, 87,30 µmol, 42,18 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. LC-MS (ES^+): *m/z* 477,2 $[M+H]^+$.

Etapa 9:

A una solución agitada de 2-[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato de terc-butilo (0,130 g, 272,81 µmol) en DCM (5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (311,07 mg, 2,73 mmol, 210,18 µl) a 0 °C y luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25 °C. Una vez completada la reacción, se evaporó DCM al vacío. El material bruto se trituró con éter dietílico para producir ácido 2-[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético (88 mg, 148,62 µmol, 54,48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 421,80 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético



Etapa 1:

En un tubo sellado, a una solución de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (2 g, 3,68 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (202,04 mg, 220,63 µmol) y X-Phos (175,30 mg, 367,72 µmol). La solución resultante se purgó con gas nitrógeno durante 20 minutos y luego se añadió carbonato de cesio (3,59 g, 11,03 mmol). La mezcla de reacción sellada se agitó a una temperatura de 100 °C durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló por LC-MS y TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (200 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40 % y éter de petróleo al 60 %) para producir 2-[1-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil] acetato de terc-butilo (1,82 g, 2,36 mmol, 64,15 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 619,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

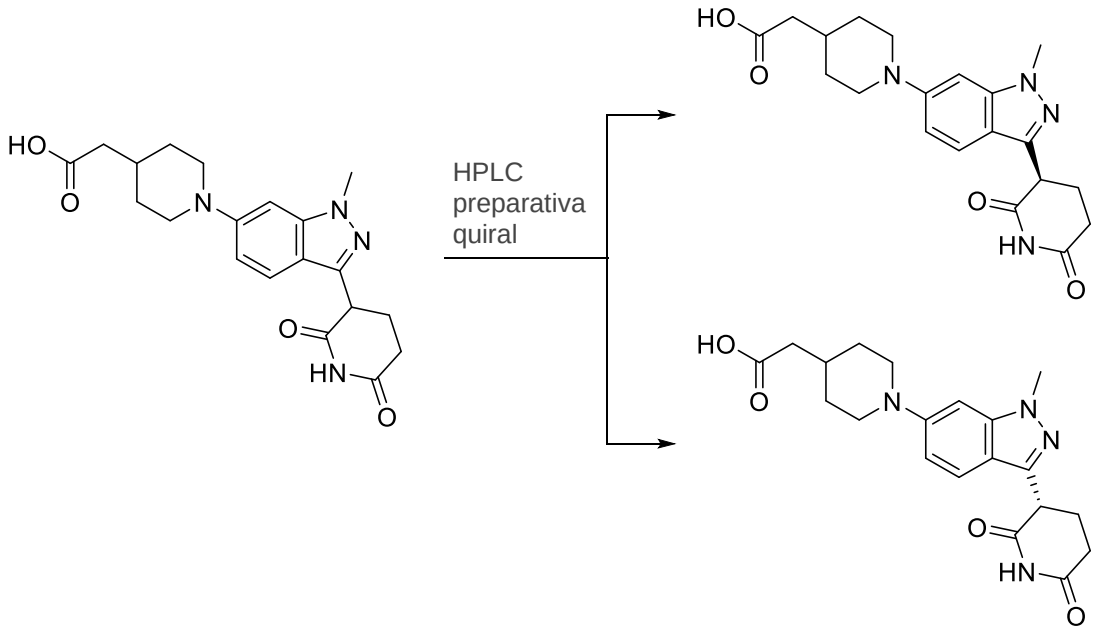
A una solución agitada de 2-[1-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2 g, 3,23 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) purgado con gas nitrógeno, se añadió hidróxido de paladio sobre carbono, 20 % en peso, 50 % de agua (10,78 mg, 76,73 µmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (200 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el producto 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,4 g, 3,03 mmol, 93,80 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 441,2

$[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (1,4 g, 3,03 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (757,94 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró directamente, se lavó con hexano (100 mL) y se secó para obtener el producto sal de HCl del ácido 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético (1,25 g, 2,58 mmol, 85,22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 385,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del ácido 2-[1-[3-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético y ácido 2-[1-[3-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético



La separación quiral del ácido 2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético (500 mg, 1,30 mmol) mediante HPLC preparativa quiral en fase normal proporcionó ácido 2--[1-[3-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético (120 mg, 305,10 µmol, 23,46 % de rendimiento) y ácido 2-[1-[3-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético (100 mg, 258,59 µmol, 19,88 % de rendimiento) mediante el uso del método a continuación.

Columna: Chiralpak IC (250 x 21 mm) 5µ

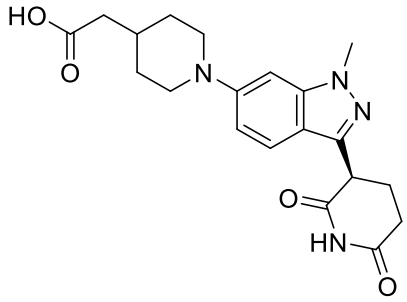
Fase móvil: DCM/IPA: 60/40

Flujo: 18 mL/min

Tiempo de ejecución: 18,0 min.

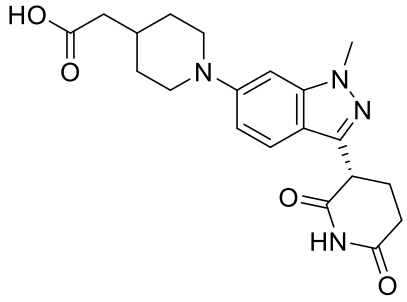
Longitud de onda: 250 nm

Solubilidad: DCM+TFE



Ácido 2-[1-[3-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético

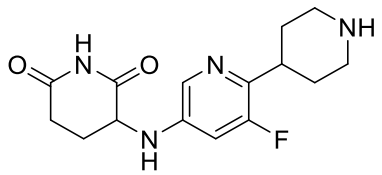
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (bs, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Hz,1H), 6,90 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,84 (bs, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (d, J=11,8 Hz, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 2H).



Ácido 2-[1-[3-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-metil-indazol-6-il]-4-piperidil]acético

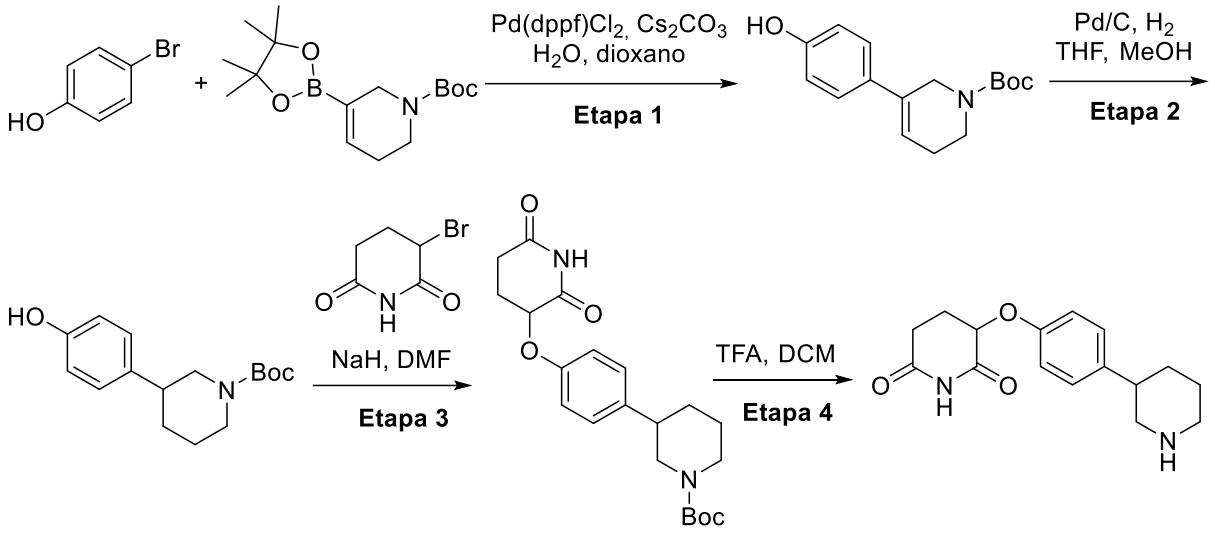
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (bs, 1H), 10,85 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,9 Hz,1H), 6,91 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,84 (bs, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 2H).

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



Este compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en la página 706 de WO2021/127561A1.

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromofenol (5 g, 28,90 mmol) en agua (2 mL) y dioxano (25 mL) se le añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (8,94 g, 28,90 mmol) y carbonato de cesio (28,25 g, 86,70 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de agregar [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo de diclorometano (1,89 g, 2,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (2×150 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 0-30 % en hexano) para producir 5-(4-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 14,38 mmol, 49,76 % de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 274,32 $[M - H]^-$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo, a una solución agitada de 5-(4-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 9,08 mmol) en THF (10 mL), metanol (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % húmedo (2,50 g, 23,49 mmol) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol al 10 % y diclorometano (70 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 7,70 mmol, 84,82 % de rendimiento). LCMS (ES^-): *m/z* 275,81 $[M - H]^-$.

Etapa 3:

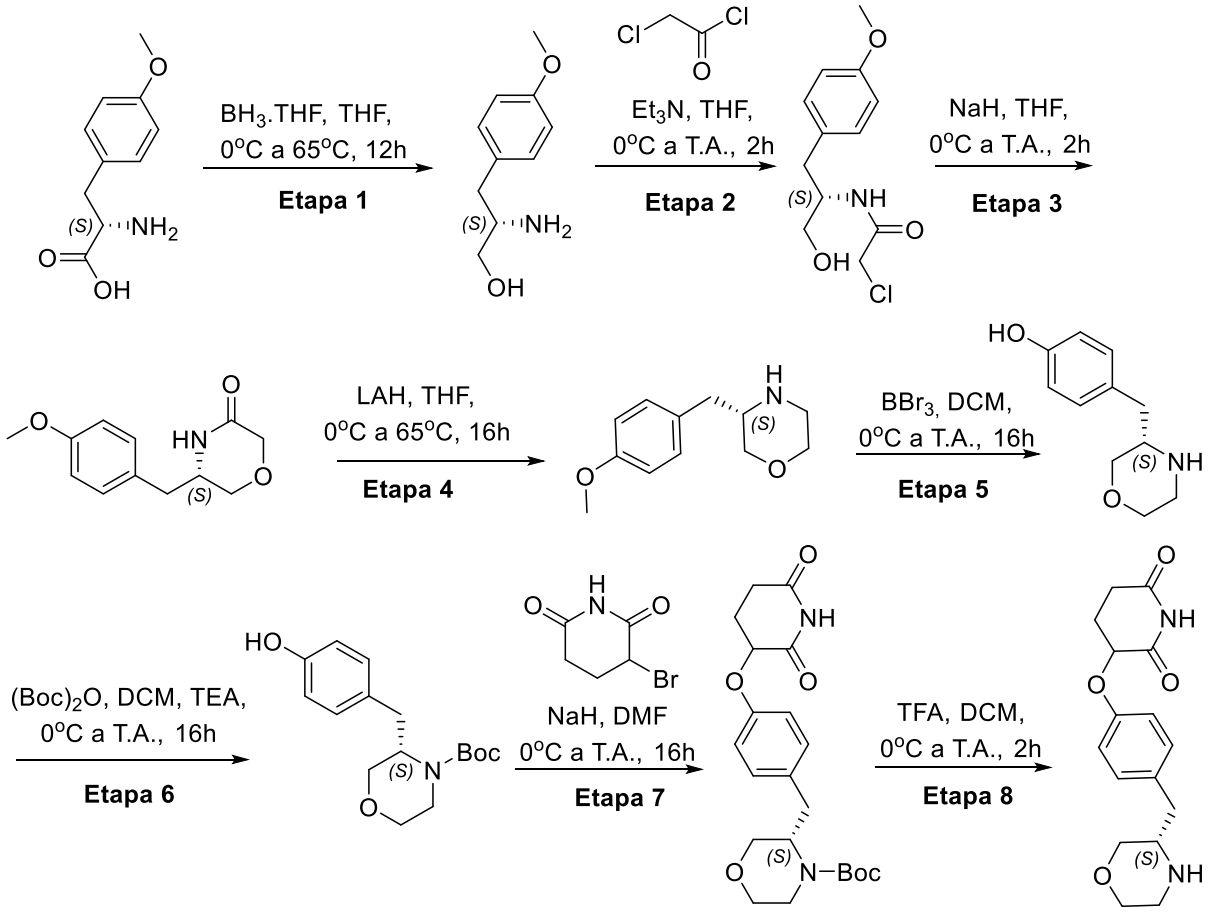
A una solución agitada de 3-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 7,21 mmol) en DMF (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral)

(904,25 mg, 21,63 mmol) lentamente a 0 °C. Se agitó entonces a t.a. durante 1 hora, después de lo cual se añadió lentamente 3-bromopiperidin-2,6-diona (4,15 g, 21,63 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante otras 6 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (15 vol) y se extrajo en acetato de etilo (3 × 30 vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Reveleris C18 80 g, 0-60 % 0,05 % de bicarbonato de amonio en agua/ACN) para proporcionar 3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 2,01 mmol, 27,85 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 387,37 $[M - H]^-$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,050 g, 128,71 µmol) en DCM (3,86 mL) se añadió ácido trifluoroacético (14,68 mg, 128,71 µmol, 9,92 µL) y se agitó a t.a. durante 3 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-[4-(3-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona (0,04 g, 94,44 µmol, 73,37 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 289,3 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-[4-[[(3S)-morfolin-3-il]metil]fenoxi]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de ácido (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico (40,0 g, 204,9 mmol) en THF (609,8 mL) se enfrió hasta 0°C y se añadió borano;tetrahidrofurano (1 M, 1,02 L) por goteo. Luego de la adición, se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 65 °C durante 12 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con metanol a 0 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con solución ac. de bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 × 250 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se trituró con éter dietílico (200 mL) para proporcionar (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol (18,5 g, 98,07 mmol, 47,86 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 182,34 $[M + H]^+$

Etapa 2:

Una solución agitada de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol (18,5, 102,08 mmol) en THF (800 mL) se enfrió hasta 0°C antes de agregar TEA (30,99 g, 606,24 mmol, 42,68 mL) y cloruro de cloroacetilo, 98 % (11,53 g, 102,08 mmol, 8,14 mL) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se trituró con éter dietílico (100 mL) para proporcionar

(S)-2-cloro-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida (**4**) (26 g, 30,1 mmol, 29,49 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS (ES^-): *m/z* 256,33 $[M - H]^-$

Etapa 3:

A una solución agitada de (S)-2-cloro-N-(1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)acetamida (18,0 g, 69,85 mmol) en THF (700 mL) se le agrego hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (4,82 g, 209,54 mmol) en partes a 0 °C durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 × 200 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (19 g), que se purificó por cromatografía en columna (Davisil-sílice) mediante el uso de acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar (S)-5-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (9,5 g, 42,94 mmol, 61,48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 222,2 $[M + H]^+$

Etapa 4:

Una solución agitada de (S)-5-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (9,5 g, 42,94 mmol) en THF (200 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió por goteo hidruro de litio y aluminio (2 M, 150,28 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces se calentó hasta 65 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución fría de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 × 200 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (13 g), que se trituró con éter dietílico para proporcionar (S)-3-(4-metoxibencil)morfolina (9,0 g, 37,38 mmol, 86,05 % de rendimiento) como un líquido gomoso. LCMS (ES^+): *m/z* 208,24 $[M + H]^+$

Etapa 5:

A una solución agitada de (S)-3-(4-metoxibencil)morfolina (9,0 g, 43,42 mmol) en DCM (250 mL) se le añadió tribromoborano (1 M, 219,17 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución fría de cloruro de bicarbonato de sodio (200 mL) a 0 °C hasta pH=8. La mezcla básica se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 × 200 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (100 mL) para proporcionar (S)-4-(morfolin-3-ilmetil)fenol (**7**) (9,0 g, 39,3 mmol, 39,30 % de rendimiento) como un aceite gomoso marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 194,28 $[M + H]^+$

Etapa 6:

A una solución de (S)-4-(morfolin-3-ilmetil)fenol (9,0 g, 46,57 mmol) en DCM (200 mL) y TEA

(7,07 g, 69,86 mmol, 9,74 mL) se le añadió terc-butil carbonato de terc-butoxicarbonilo (10,16 g, 46,57 mmol, 10,69 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 mL) y se extrajo en DCM (3 × 200 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un aceite en bruto. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Davisil-sílice) mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar (S)-3-(4-hidroxibencil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 23,06 mmol, 49,5 % de rendimiento) como un aceite gomoso incoloro. LCMS (ES^+): *m/z* 292,70 $[M + H]^+$

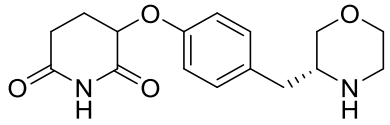
Etapa 7:

A una solución agitada de (S)-3-(4-hidroxibencil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 23,86 mmol) en DMF (25 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral (1,37 g, 59,65 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (6,87 g, 35,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28°C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución fría de cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (10 g), que se purificó por cromatografía en columna (Davisil-sílice) mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar (3S)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (5,33 g, 13,09 mmol, 54,86 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 403,31 $[M – H]^-$

Etapa 8:

A una solución agitada de (3S)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,47 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió ácido trifluoroacético, 99 % (5,64 g, 49,45 mmol, 3,81 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener el producto bruto (1 g), que se trituró con éter de petróleo (50 mL) y pentano (50 mL) para proporcionar 3-[4-[[(3S)-morfolin-3-il]metil]fenoxi]piperidin-2,6-diona (0,8 g, 704,22 µmol, 28,48 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 305,39 $[M + H]^+$

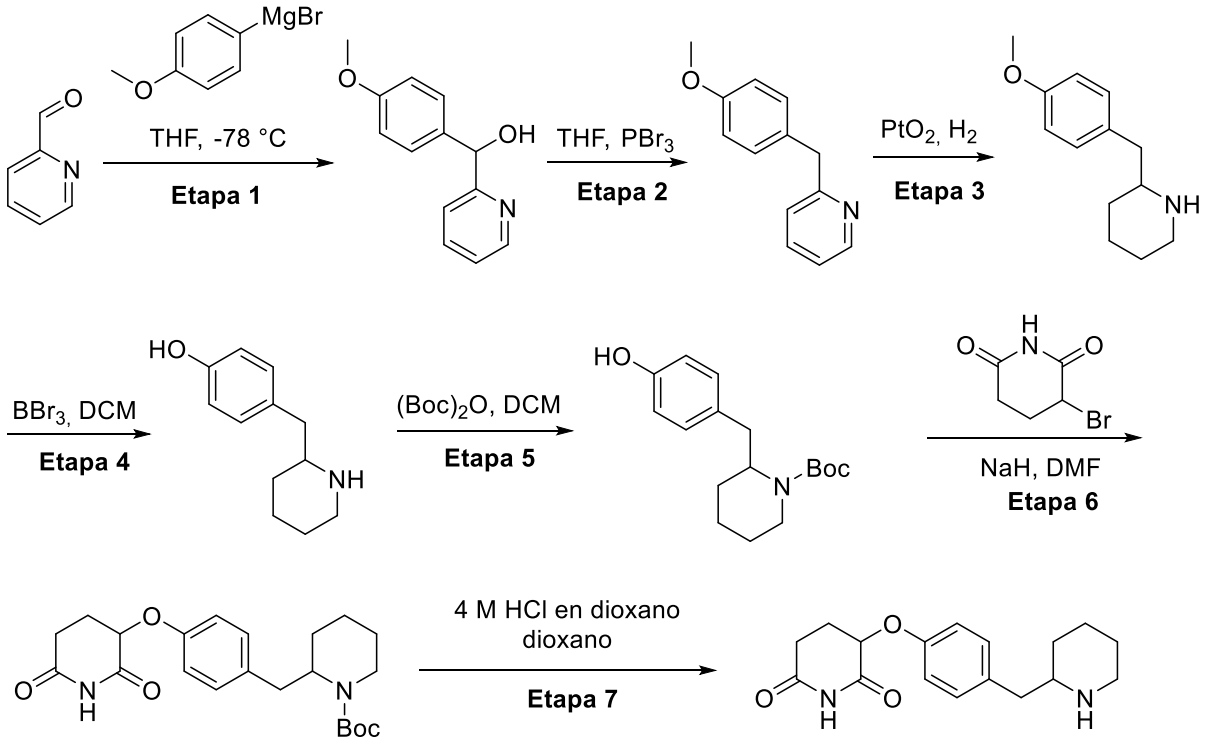
3-[4-[[(3R)-morfolin-3-il]metil]fenoxi]piperidin-2,6-diona



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de

3-[4-[[(3S)-morfolin-3-il]metil]fenoxi]piperidin-2,6-diona, mediante el uso de ácido (2R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico como el material de partida. LCMS (ES^+): *m/z* 305,19 $[M + H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución de piridin-2-carbaldehído (25 g, 233,41 mmol) en THF (500 mL) se añadió bromo-(4-metoxifenil)magnesio (1 M, 350,11 mL, 350 mmol) por goteo a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (250 mL) y se secaron en Na_2SO_4. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con pentano para proporcionar (4-metoxifenil)-(2-piridil)metanol (35 g, 139,66 mmol, 59,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 238,18 $[M + Na]^+$

Etapa 2:

A la mezcla de (4-metoxifenil)-(2-piridil)metanol (35 g, 162,60 mmol) en THF (500 mL) se le añadió tribromuro de fósforo (132,05 g, 487,81 mmol, 45,85 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y entonces se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, después de enfriarse en un baño de agua helada, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 11 mediante la adición de carbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo (3 x 500 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El material en

bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice, malla 100-200 (Hexano: AcOEt = 3:1) para proporcionar 2-[(4-metoxifenil)metil]piridina (18 g, 65,38 mmol, 40,21 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 200,19 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 2-[(4-metoxifenil)metil]piridina (18 g, 90,34 mmol) en ácido acético (180 mL) se le añadió dióxido de paladio (2,05 g, 9,03 mmol) y se hidrogenó en un agitador parr a 30psi durante 48 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (500 mL) y se concentró para proporcionar el compuesto bruto 2-[(4-metoxifenil)metil]piperidina (18 g, 75,93 mmol, 84,05 % de rendimiento) como un aceite marrón pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 206,13 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 2-[(4-metoxifenil)metil]piperidina (9 g, 43,84 mmol) en DCM (90 mL), se le añadió tribromoborano (1,0 M, 87,68 mL) a t.a. y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Esta se concentró para proporcionar el producto bruto, que se suspendió con celite y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (FA al 0,1 % en agua: ACN, 80 g Reveleris C18) y se concentró para obtener 4-(2-piperidilmetil)fenol (4,5 g, 19,29 mmol, 44,01 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 192,33 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-(2-piperidilmetil)fenol (4,5 g, 23,53 mmol) en metanol (5 mL), DCM (40 mL) se le añadió trietilamina (11,90 g, 117,64 mmol, 16,40 mL) a 0 °C y se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,16 g, 28,23 mmol, 6,48 mL), la reacción se agitó a t.a. durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (50 mL), se extrajo con DCM (100 mL × 2) y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para proporcionar 2-[(4-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 290,34 $[M - H]^-$.

Etapa 6:

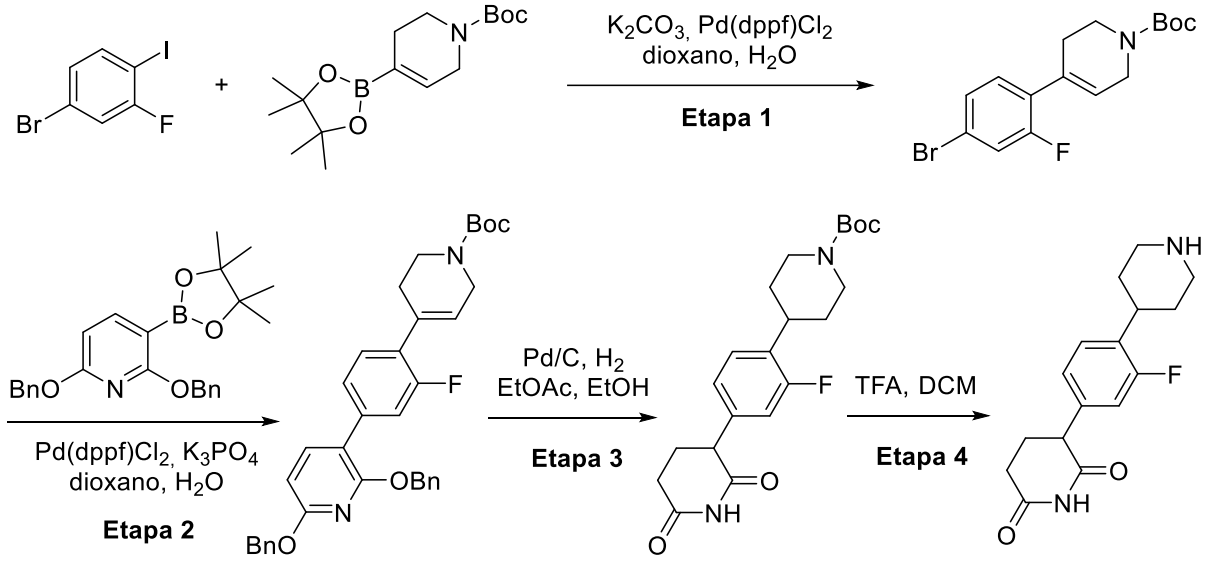
A una solución agitada de 2-[(4-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,7 g, 19,56 mmol) en DMF (30 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1,12 g, 48,90 mmol) lentamente a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-40 minutos. Entonces la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (5,63 g, 29,34 mmol) lentamente por lotes, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución helada de NH_4Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo (2×200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se

concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Davisil-sílice) mediante el uso de EtOAc al 40 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,07 g, 12,25 mmol, 62,63 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 347,32 $[M - {}^tBu + H]^+$

Etapa 7:

A una solución de 2-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,49 mmol) en dioxano (8 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (80 mL) para proporcionar 3-[4-(2-piperidilmetil)fenoxi]piperidin-2,6-diona (450 mg, 1,14 mmol, 76,19 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 303,26 $[M + H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno (10,0 g, 33,23 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (10,28 g, 33,23 mmol) en dioxano (918,58 µL) mL) y agua (367,43 µL) se añadió carbonato de potasio (13,78 g, 99,70 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (2,43 g, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice Davisil y 7 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar

4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 18,25 mmol, 54,90 % de rendimiento) como un semisólido incoloro.

Etapa 2:

A una solución de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 8,42 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,27 g, 12,63 mmol) en dioxano (24 mL) y agua (6 mL) se le añadió fosfato de potasio tribásico anhidro (5,36 g, 25,26 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (616,21 mg, 842,15 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y entonces se agitó a 100 °C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice Davisil y 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g, 2,76 mmol, 32,72 % de rendimiento) como un semisólido incoloro. LCMS (ES^+): *m/z* 567 $[M + H]^+$.

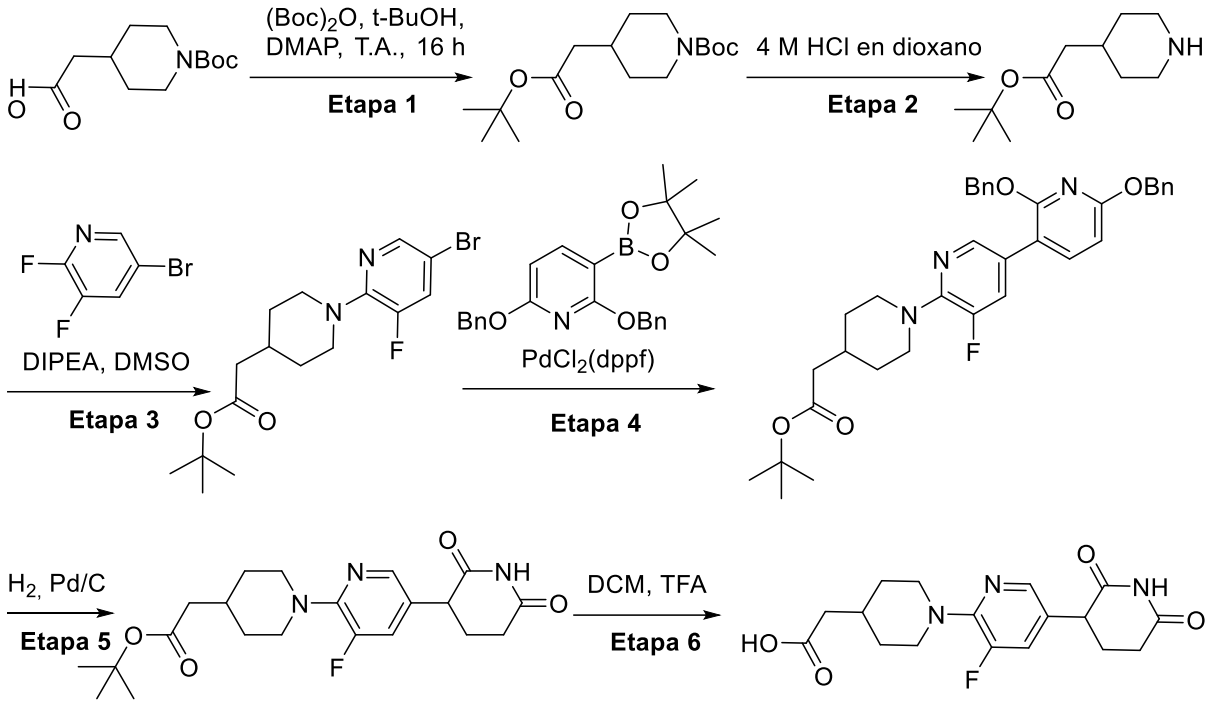
Etapa 3:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,53 mmol) en etanol (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (4 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,08 mmol, 59,07 % de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 389 $[M -H]^-$

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,56 mmol) en DCM (10 mL), se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,96 g, 25,96 mmol, 2 mL) y se agitó durante 4 horas a 0-25 °C. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto, que se lavó con éter dietílico para proporcionar 3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (0,9 g, 1,96 mmol, 76,48 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido gris. LCMS (ES^+): *m/z* 291 $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)acético (50 g, 205,51 mmol) en alcohol terc-butílico (500 mL) se le añadieron DMAP (2,51 g, 20,55 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (53,82 g, 246,61 mmol, 56,60 mL) por goteo a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, el exceso de alcohol terc-butílico se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), solución de salmuera (300 mL), se secaron en Na2SO4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) mediante el uso de 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35 g, 111,05 mmol, 54,04 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (s, 18 H), 0,99 (m, 2H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 66,80 mmol) en dioxano (725,25 mL) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (83,50 mL) por goteo a 0 ºC durante un período de 15 minutos, la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 0 ºC. Después del consumo completo del material de partida, el exceso de dioxano se evaporó para obtener un compuesto sólido, que se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar 2-(4-piperidil)acetato de terc-butilo (12 g, 48,36

mmol, 72,39 % de rendimiento, sal de HCl). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,40 (m, 10H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-(4-piperidil)acetato de terc-butilo (3 g, 12,73 mmol, sal de HCl) y 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (2,47 g, 12,73 mmol) en DMSO (13,15 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (8,22 g, 63,63 mmol, 11,08 mL) por goteo a 120 °C y se agitó durante 4 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (30 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 100 mL). 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. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) mediante el uso de 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3 g, 7,67 mmol, 60,31 % de rendimiento). LCMS (ES$^+$): *m/z* 373,55 [M + H]$^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 2-[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3 g, 8,04 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,24 g, 8,04 mmol) en una mezcla de agua (5 mL) y dioxano (25 mL) se le añadió carbonato de cesio (7,86 g, 24,11 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15 minutos antes de añadir dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (589,53 mg, 802,96 µmol) a la reacción y se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) mediante el uso de 5 a 10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 2-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2 g, 3,05 mmol, 37,94 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES$^+$): *m/z* 584,4 [M + H]$^+$.

Etapa 5:

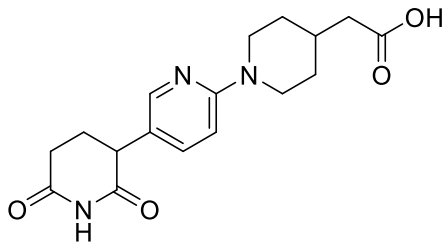
A una solución de 2-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (2 g, 3,43 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (1,46 g, 13,71 mmol, 50 % húmedo), la mezcla resultante se hidrogenó con H_2 (en presión de globo) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto bruto que se purificó mediante trituración con éter dietílico (10

mL) para proporcionar 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo **8** (800 mg, 1,89 mmol, 55,28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 406,3 $[M + H]^+$.

Etapa 6:

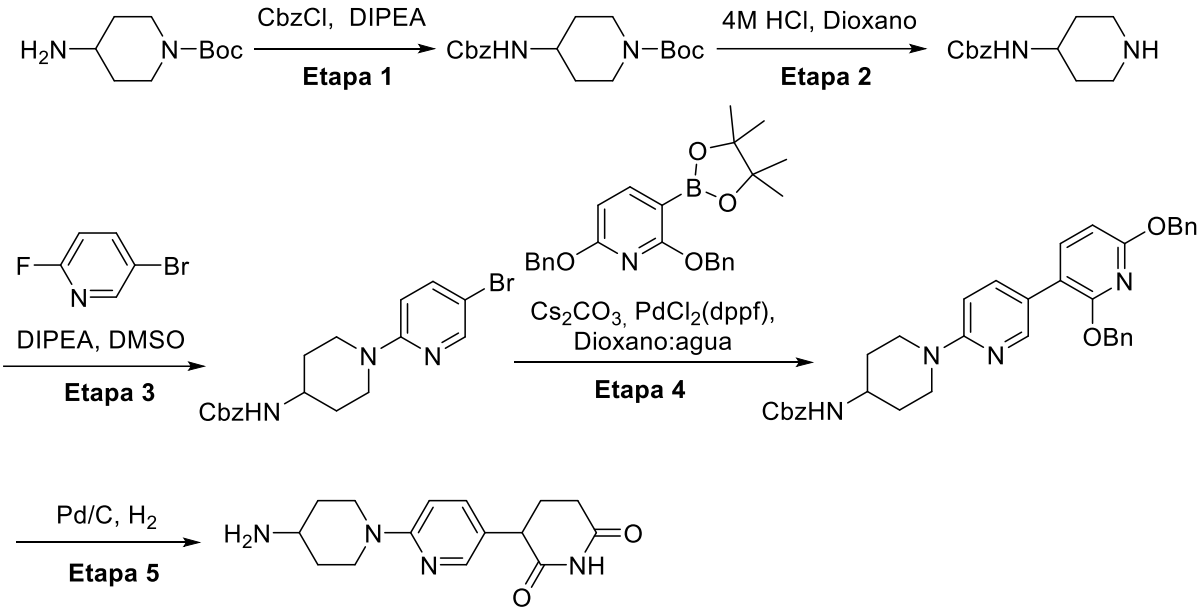
Una solución agitada de 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,300 g, 739,90 µmol) en DCM (1,62 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió TFA (843,65 mg, 7,40 mmol, 570,04 µL) durante un período de 5 minutos seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró en presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL). El producto bruto se trituró con éter dietílico (2 × 10 mL) para proporcionar ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético (0,250 g, 492,95 µmol, 66,62 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 350,50 $[M + H]^+$.

Ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acético



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético, mediante el uso de 5-bromo-2-fluoro-piridina en la etapa 3 en lugar de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina. LCMS (ES^+): *m/z* 332,35 $[M + H]^+$.

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 24,97 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó DIPEA (9,68 g, 74,90 mmol, 13,05 mL) carbonocloridato de bencilo (5,11 g, 29,96 mmol, 4,26 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC, temperatura ambiente, durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con DCM (2×250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice, malla 100-200, 10-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,5 g, 21,61 mmol, 86,54 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 235,19 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,5 g, 25,42 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (85 mL) a 0 °C durante el período de 5 minutos seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL) y éter dietílico (20 × 5 mL) para proporcionar N-(4-piperidil)carbamato de bencilo **3** (5,5 g, 19,91 mmol, 78,32 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 235,20 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-(4-piperidil)carbamato de bencilo (3,38 g, 12,50 mmol, sal de HCl) y 5-bromo-2-fluoro-piridina (2 g, 11,36 mmol, 1,17 mL) en DMSO (15 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (4,41 g, 34,09 mmol, 5,94 mL). La reacción se agitó a 80 °C durante

16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL) y se agitó durante 20 minutos. El sólido resultante se filtró al vacío para proporcionar N-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]carbamato de bencilo (3,3 g, 7,86 mmol, 69,20 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 390,52 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de N-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]carbamato (1 g, 2,56 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en una mezcla de dioxano (7,5 mL) y agua (2,5 mL) se le añadió carbonato de cesio (2,50 g, 7,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se añadió $PdCl_2$(dppf) DCM (313,87 mg, 384,35 µmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10-20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar N-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]carbamato de bencilo (1 g, 1,38 mmol, 53,92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 601,69 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]carbamato de bencilo (1,25 g, 2,08 mmol) en la mezcla de acetato de etilo (15 mL), THF (3 mL) y etanol (2 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (2,5 g, 23,49 mmol) en partes y la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y seco a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-(4-amino-1-piperidil)-3-piridil]piperidin-2,6-diona (0,25 g, 0,86 mmol, 41 % de rendimiento).

<u>Método de HPLC preparativa:</u>

Columna: KINETEX C18 5µm (21,2x250mm)

Fase móvil (A): Acetato de amonio 5 mM en H_2O

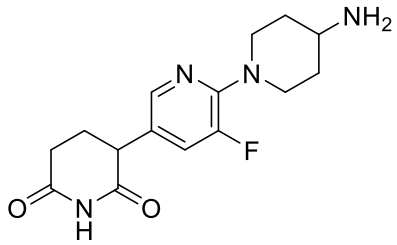
Fase móvil (B): Acetonitrilo al 100 %

Velocidad de flujo: 18 mL/min

Gradiente (% de tiempo de B): 0/2, 3/2, 10/20, 12/20, 12,1/100, 16/100, 16,1/2, 18/2

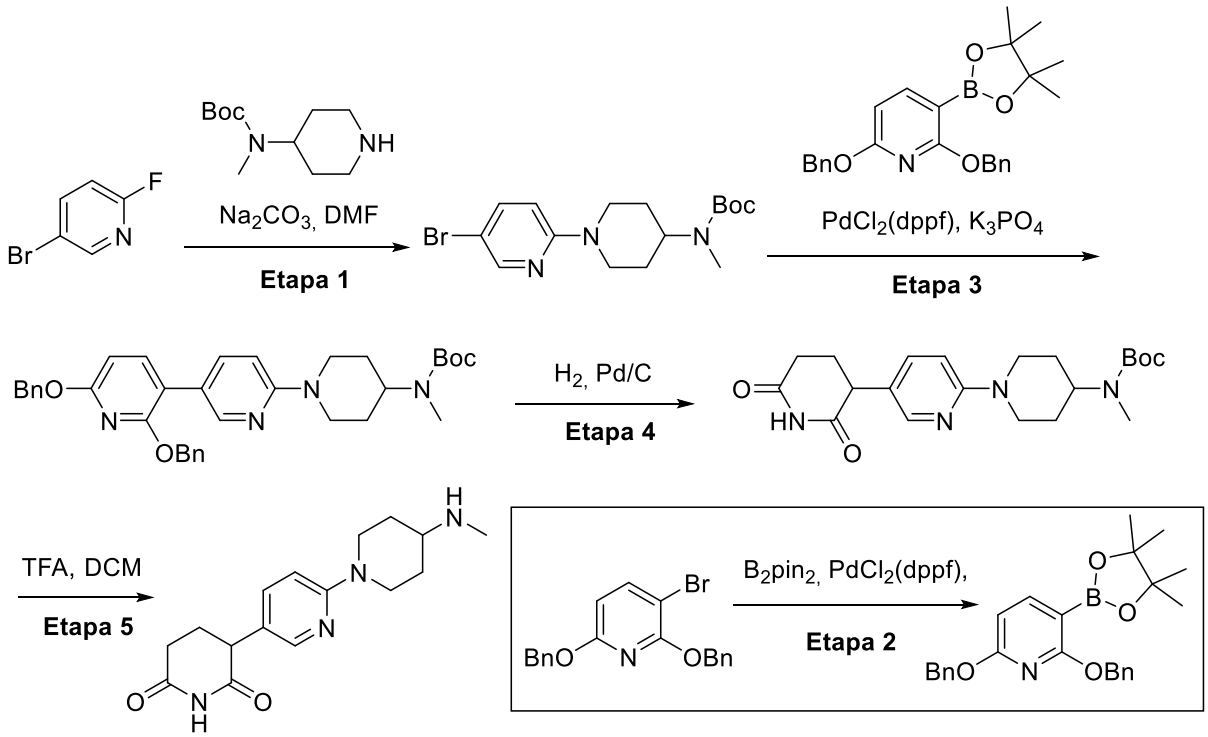
LCMS (ES^+): *m/z* 289,19 $[M + H]^+$.

3-[6-(4-amino-1-piperidil)-5-fluoro-3-piridil]piperidin-2,6-diona



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 3-[6-(4-amino-1-piperidil)-3-piridil]piperidin-2,6-diona, mediante el uso de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina en la etapa 3 en lugar de 5-bromo-2-fluoro-piridina. LCMS (ES^+): *m/z* 307,3 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-[6-[4-(metilamino)-1-piperidil]-3-piridil] piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Un vial de microondas de 10 mL se cargó con 5-bromo-2-fluoro-piridina (2 g, 11,36 mmol, 1,17 mL), N-metil-N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo (2,56 g, 11,93 mmol), carbonato de sodio (3,01 g, 28,41 mmol) y DMF (30,60 mL). El vial de reacción se selló y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 30 mL de EtOAc. La mezcla se lavó entonces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice, 100-200, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar N-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,2 g, 8,47 mmol, 74,52 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES^+): *m/z* 372,38 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (15 g, 40,51 mmol) en 1,4 dioxano (151,86 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 (15,43 g, 60,77 mmol) y acetato de potasio (9,94 g, 101,29 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 20 minutos y se añadió ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano dicloropaladio hierro (3,31 g, 4,05 mmol) y se calentó hasta 100 ºC durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (150 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 230-400) y 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para producir 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (9 g, 16,61 mmol, 40,99 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 418,45 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de N-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo **3** (0,5 g, 1,35 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina **5** (845,24 mg, 2,03 mmol) en una mezcla de dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se le añadió fosfato de potasio tribásico anhidro (859,88 mg, 4,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó con gas de argón durante 10 minutos y se le añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (98,71 mg, 135,03 µmol). La mezcla reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 230-400) y acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar N-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,3 g, 413,28 µmol, 30,61 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 581,6 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

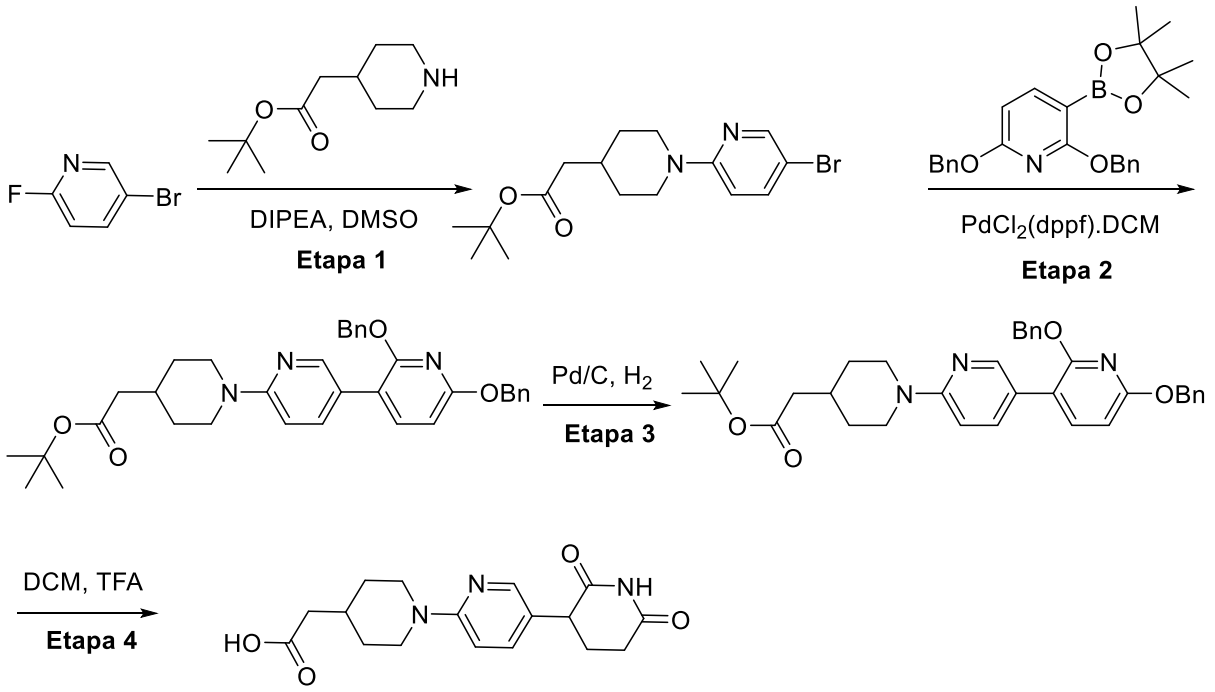
A una solución agitada de N-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,3 g, 516,60 µmol) en la mezcla de acetato de etilo (20 mL), THF (5 mL) y etanol (2 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (274,89 mg, 2,58 mmol) en partes, la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo y THF. El filtrado se concentró y seco a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante

el uso de gel de sílice (malla 100-200) y 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar N-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,12 g, 283,72 µmol, 54,92 % de rendimiento) como un sólido de color amarronado. LCMS (ES^-): *m/z* 401,27 $[M - H]^-$.

Etapa 5:

A una solución de N-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,1 g, 248,46 µmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (95,71 µL, 1,24 mmol) a 0 °C durante un período de 1 minuto seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL) y éter dietílico (10 mL) para proporcionar 3-[6-[4-(metilamino)-1-piperidil]-3-piridil]piperidin-2,6-diona (70 mg, 199,25 µmol, 80,20 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 303,16 $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acético



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-(4-piperidil)acetato de terc-butilo (5 g, 25,09 mmol) y 5-bromo-2-fluoro-piridina (4,01 g, 22,81 mmol, 2,35 mL) en DMSO (40 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (8,84 g, 68,43 mmol, 11,92 mL) por goteo durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 120 ºC y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (100 mL × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría (200 mL) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]acetato

de terc-butilo (5,5 g, 14,24 mmol, 62,45 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 355,3 $[M + H]^+$

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (7,05 g, 16,89 mmol) y 2-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (5 g, 14,07 mmol) en una mezcla de agua (2 mL) y dioxano (15 mL) se le agregó carbonato de cesio (13,76 g, 42,22 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 10 minutos y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (918,74 mg, 1,13 mmol). La mezcla reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 ×100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil) mediante el uso de acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente para proporcionar 2-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]acetato de metilo (2,4 g, 3,76 mmol, 26,71 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 566,6 $[M + H]^+$

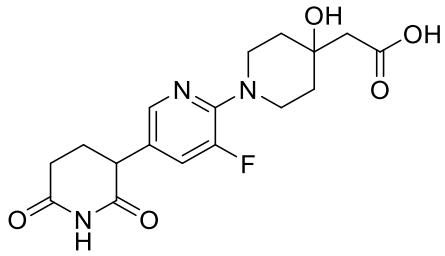
Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,1 g, 176,77 µmol) en acetato de etilo (0,5 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd/C (0,1 g, 176,77 µmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,04 g, 102,20 µmol, 57,82 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 388,58 $[M + H]^+$

Etapa 4:

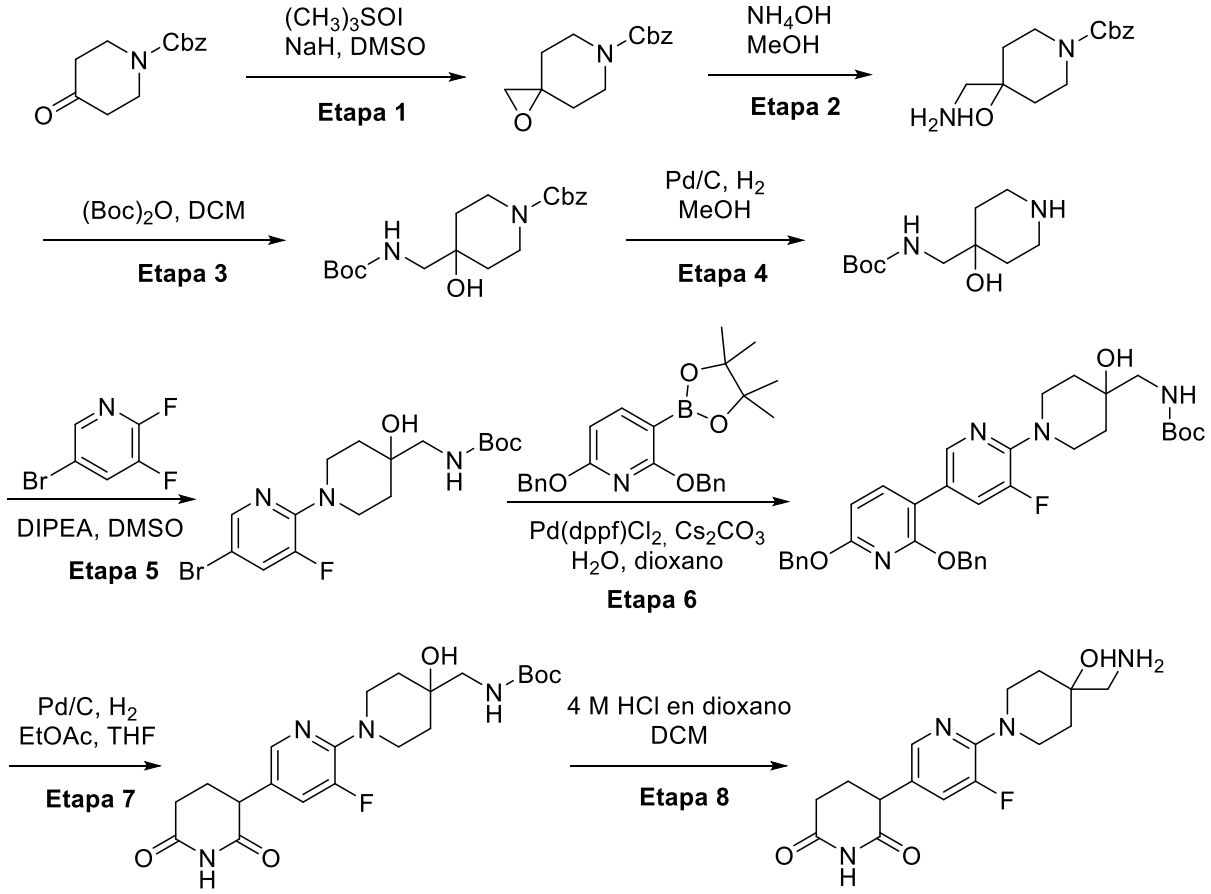
A una solución de 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,030 g, 77,43 µmol) en DCM (998,13 µL) se enfrió hasta 0 °C con agitación. Se añadió ácido trifluoroacético (8,83 mg, 77,43 µmol, 5,96 µL) por goteo durante un período de 5 minutos seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acético (0,009 g, 23,36 µmol, 30,17 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 332,5 $[M + H]^+$.

Ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acético, mediante el uso de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo y 5-bromo-2,3-difluoro-piridina como los materiales de partida. LCMS (ES^+): *m/z* 366,11 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-[6-[4-(aminometil)-4-hidroxi-1-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

Una solución de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (6,41 g, 278,66 mmol, 4,64 mL) y yoduro de trimetilsulfoxonio, 98+ % (51,89 g, 235,79 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a 10 °C durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-carboxilato de

bencilo (50 g, 74,81 mmol, 34,90 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 248,17 $[M + H]^+$

Etapa 2:

Una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-carboxilato de bencilo (51 g, 206,24 mmol) e hidróxido de amonio, solución al 28 % (550,80 g, 15,71 mol, 612,00 mL) en DMSO (5 mL) se agitó a 10 °C durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-(aminometil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (51 g, 94,54 mmol, 45,84 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 265,59 $[M + H]^+$

Etapa 3:

Una solución de 4-(aminometil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (60 g, 227,00 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (49,54 g, 227,00 mmol, 52,09 mL) en DCM (77.9 mL) se agitó a 10 °C durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4×200). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (60 g, 74,09 mmol, 32,64 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 265,2 $[M + H]^+$

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (60 g, 164,64 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió carbono sobre paladio al 10 %, tipo 487, seco (17,52 g, 164,64 mmol) y se agitó a T.A. bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener N-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]carbamato de terc-butilo (31 g, 123,84 mmol, 75,22 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 231,25 $[M + H]^+$

Etapa 5:

A una solución agitada de N-[(4-hidroxi-4-piperidil)metil]carbamato de terc-butilo (6,53 g, 28,35 mmol) y 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (5 g, 25,78 mmol) en DMSO (47,88 mL) se le agregó N,N-Diisopropiletilamina (9,99 g, 77,33 mmol, 13,47 mL) por goteo. La reacción se dejó agitar a 120 °C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se inactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100×4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría (200 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (5,8 g, 13,49 mmol, 52,32 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 203,0 $[M + H]^+$

Etapa 6:

A una solución de N-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (5 g, 12,37 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (7,74 g, 18,55 mmol) en agua (2 mL) y dioxano (10 mL) se le agregó carbamato de cesio (12,09 g, 37,10 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se agregó Pd(dppf)Cl_2 DCM (807,37 mg, 989,43 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5×100mL). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice Davisil y acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente para proporcionar N-[[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (4 g, 4,95 mmol, 39,99 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 615,4 $[M + H]^+$

Etapa 7:

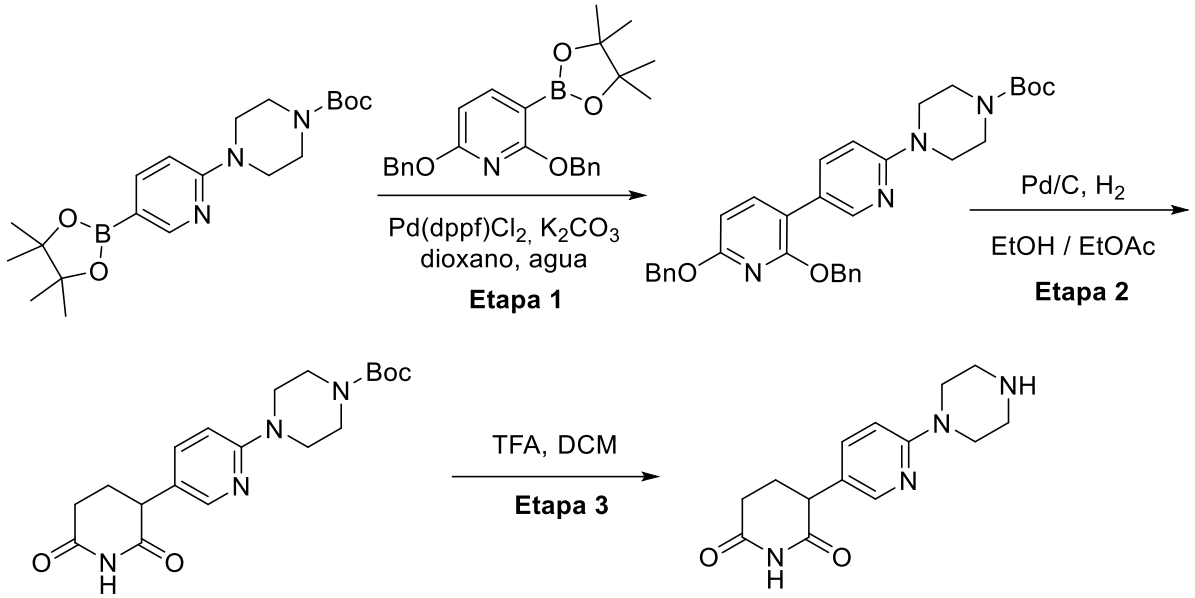
A una solución de N-[[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (2 g, 3,25 mmol) en EtOAc (10 mL) se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (346,25 mg, 3,25 mmol) a 25 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF: EtOAc (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, que se lavó con éter dietílico para proporcionar N-[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (0,750 g, 1,62 mmol, 49,64 % de rendimiento) como un sólido azul. LCMS (ES^+): *m/z* 437,4 $[M + H]^+$

Etapa 8:

A una solución agitada de N-[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]metil]carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,83 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (8 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar 3-[6-[4-(aminometil)-4-hidroxi-1-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,51 mmol, 82,54 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z*

337,35 $[M + H]^+$

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 (n.º CAS 496786-98-2) (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 le añadió carbonato de dipotasio (3,14 g, 22,69 mmol) y se purgó con gas de nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se añadió ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (415,07 mg, 567,26 µmol) y se purgó con gas de nitrógeno durante otros 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo al 15 % / éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 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 blancuzco. 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:

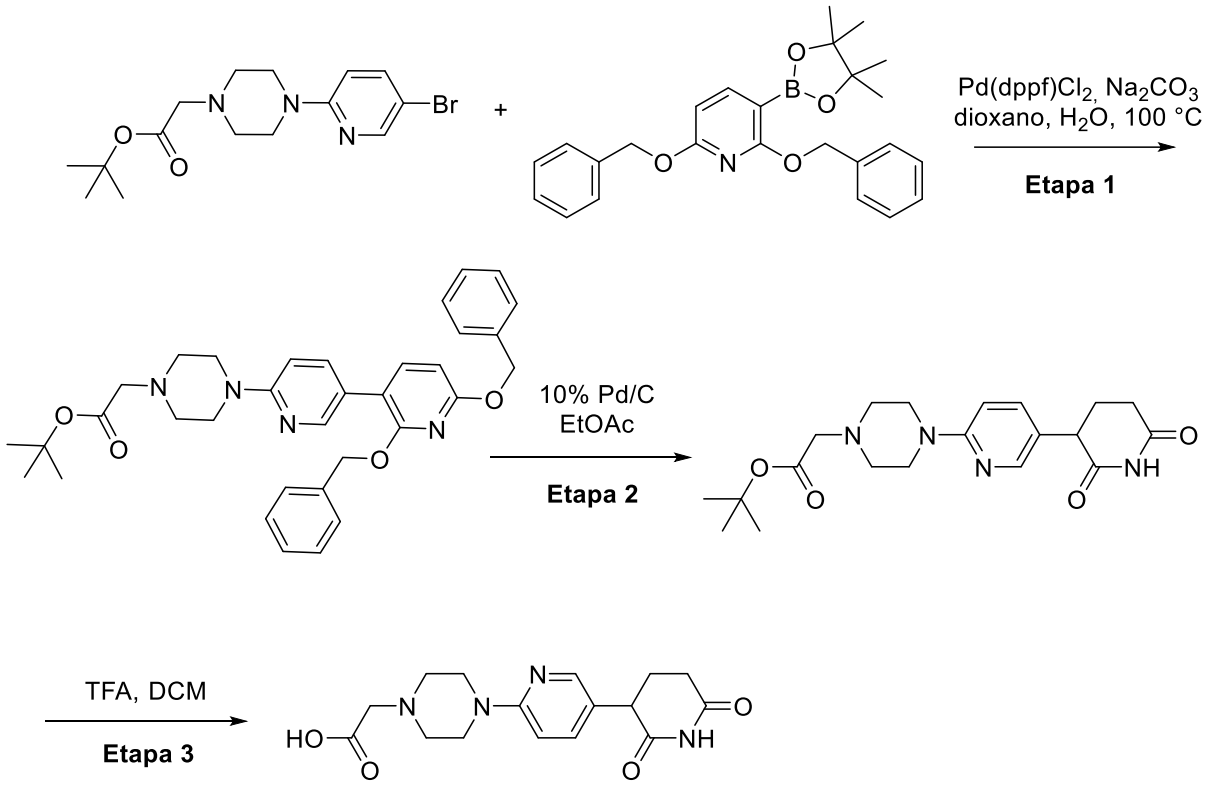
A una solución agitada de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 8,14 mmol) en acetato de etilo (100 mL) y etanol (100 mL) se le agregó paladio sobre carbono (4,50 g, 42,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó en gas de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, la

mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice, malla 230-400 y 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) bajo una atmósfera inerte se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (22,20 g, 194,70 mmol, 15 mL) a 0 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para y se trituró con éter dietílico (2 × 100 mL) y se secó para obtener 3-(6-piperazin-1-il-3-piridil)piperidin-2,6-diona (1,5 g, 3,79 mmol, 94,49 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 275. $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 2-[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]acético



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-[4-(5-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (3,0 g, 8,42 mmol, WO9322303) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,27 g, 12,63 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se le añadió carbonato de sodio (2,68 g, 25,26 mmol, 1,06 mL) y se purgó exhaustivamente con argón. Ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (687,68 mg, 842,09 umol) se

añadió bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (15-20 % de acetato de etilo-hexano) proporcionó 2-[4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (3,5 g, 6,11 mmol, 72,51 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 567,0 $[M + H]^+$.

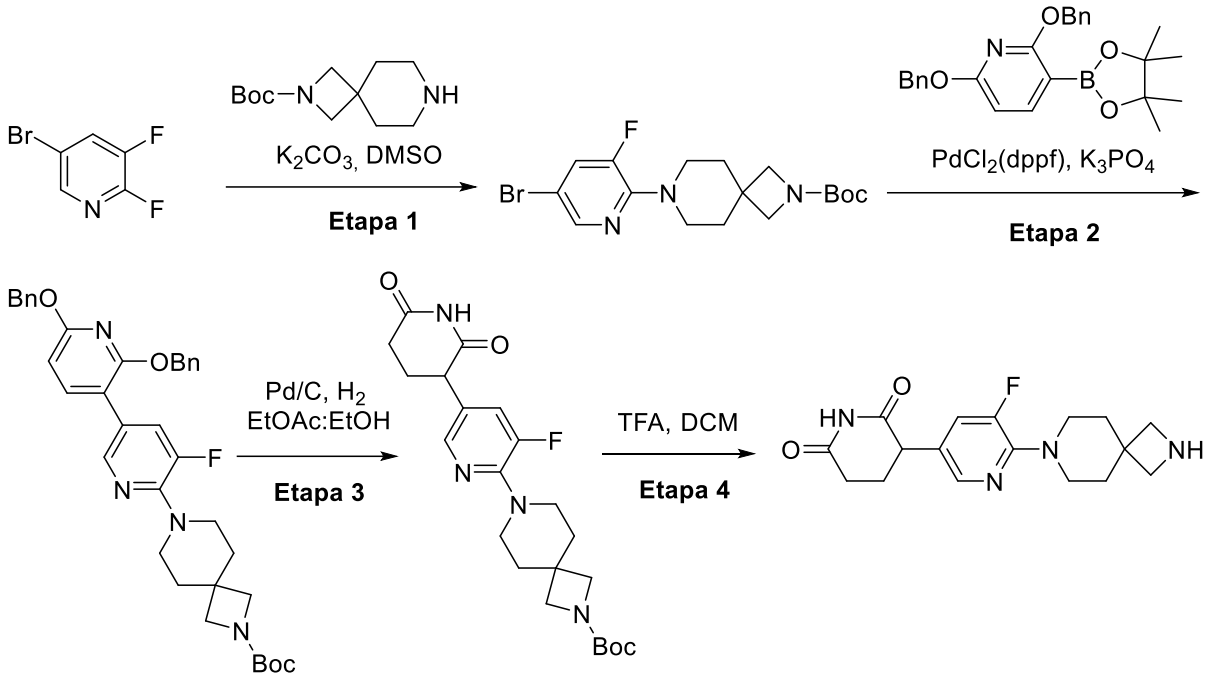
Etapa 2:

2-[4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (3,5 g, 6,18 mmol) se disolvió en acetato de etilo (35 mL) y la solución se desgasificó con gas de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % húmedo (3 g, 28,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el lecho de celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (65 %-70 % de acetato de etilo-hexano mediante el uso de malla 230-400) proporcionó 2-[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (1,2 g, 3,02 mmol, 48,96 % de rendimiento, 97,88 % de pureza) como un sólido blanco rojizo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,80 (bs, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 5H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]acetato de terc-butilo (500 mg, 1,29 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (146,76 mg, 1,29 mmol, 99,16 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a T.A. durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, el solvente se retiró para proporcionar un residuo, que se trituró con éter dietílico para proporcionar un precipitado sólido. La capa de éter dietílico se decantó y el sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 2-[4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]acético (500 mg, 940,91 µmol, 73,10 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 333,29 $[M + H]^+$

Síntesis de 3-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]piridin-2,6-diona



Etapa 1:

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (1,10 g, 5,68 mmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,17 g, 5,17 mmol), K_2CO_3 (2,14 g, 15,50 mmol) y DMSO (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción en bruto se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 30 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice, malla 100-200 y 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 7-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,45 mmol, 47,39 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES+): m/z 401,72 $[M+H]^+$

Etapa 2:

A una solución agitada de 7-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,25 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,1 g, 10,04 mmol) en una mezcla de dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se le añadió carbonato de tripotasio (361,52 mg, 2,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 10 minutos y se le añadió ciclopentil(difenil)fosfano dicloropaladio hierro (91,40 mg, 124,91 µmol). La reacción se calentó a 90 °C con agitación durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en

columna mediante el uso de gel de sílice (malla 230-400) y acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 7-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 311,11 µmol, 24,91 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 611,52 $[M + H]^+$

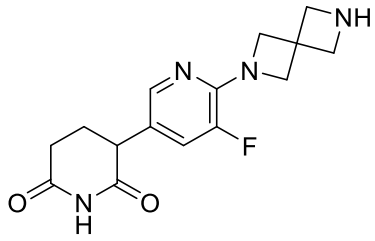
Etapa 3:

A una solución agitada de 7-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,64 mmol) en acetato de etilo (18 mL) y etanol (2 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (2,31 g, 9,82 mmol) en partes y la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo y THF. El filtrado se concentró y se codestiló con tolueno (10 mL) y entonces se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 7-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,37 mmol, 83,73 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS (ES^-): *m/z* 431,51 $[M - H]^-$

Etapa 4:

A una solución de 7-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,31 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió TFA (2,64 g, 23,12 mmol, 1,78 mL) durante un período de 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL) y se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 3-[6-(2,7-diazaespiro[3.5] nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]piperidin-2,6-diona (1 g, 2,21 mmol, 95,66 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 333,20 $[M + H]^+$

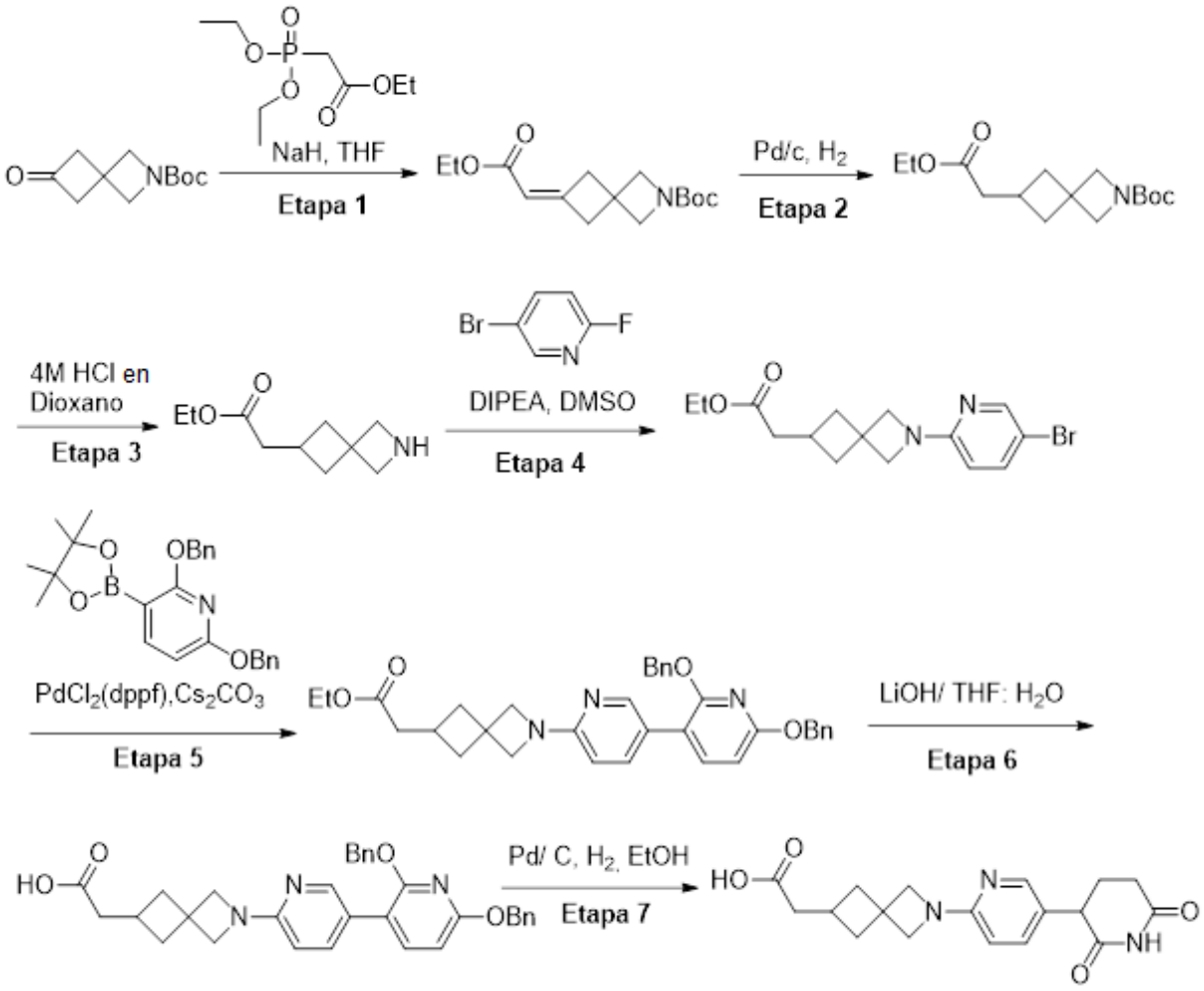
3-[6-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-5-fluoro-3-piridil]piperidin-2,6-diona



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 3-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]piridin-2,6-diona, mediante el uso de 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo en lugar de

2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1. LCMS (ES^+): *m/z* 305,47 $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 2-[2-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acético



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (7,96 g, 35,50 mmol, 7,07 mL) se le añadió hidruro de sodio (en una dispersión en aceite) dispersión al 60 % en aceite mineral (2,36 g, 59,17 mmol) en THF (50 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 23,67 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl (50 mL) y se extrajo en EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar terc-butil-6-(2-etoxi-2-oxo-etiliden)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1,5 g, 5,27 mmol,

22,27 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 282,36 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, a la solución de 6-(2-etoxi-2-oxo-etiliden)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 15,99 mmol) en etanol (50 mL) se le agregó carbono sobre paladio al 10 %, tipo 487, seco (2,87 g, 26,99 mmol) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (2 × 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(2-etoxi-2-oxo-etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 12,35 mmol, 77,22 % de rendimiento) como una goma.

Etapa 3:

A una solución agitada de 6-(2-etoxi-2-oxo-etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 12,35 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (16,00 g, 438,84 mmol, 20,00 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Después del consumo del material de partida, el solvente se retiró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se trituró con éter dietílico (20 mL) para proporcionar 2-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acetato de etilo (2,5 g, 11,38 mmol, 92,12 % de rendimiento) como una goma.

Etapa 4:

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-piridina (2,20 g, 12,52 mmol, 1,29 mL), N, N-diisopropiletilamina (7,35 g, 56,89 mmol, 9,91 mL) en DMSO (10 mL) se le añadió 2-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acetato de etilo (2,5 g, 11,38 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (20 mL) y se extrajo en EtOAc (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200, 10-20 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 2-[2-(5-bromo-2-piridil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acetato de terc-butil etilo (2 g, 5,20 mmol, 45,70 % de rendimiento) como un sólido gomoso blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 340,62 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 2-[2-(5-bromo-2-piridil)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acetato de etilo (2 g, 5,90 mmol) en una mezcla de dioxano (16 mL) y agua (4 mL) en un tubo sellado se le añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,20 g, 7,66 mmol) y carbonato de cesio (5,76 g, 17,69 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10 minutos. Se agregó complejo de [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (259

mg, 354 µmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 6 horas. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 10-20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar 2-[2-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acetato de etilo (2,9 g, 3,94 mmol, 66,76 % de rendimiento) como un líquido gomoso. LCMS (ES^+): *m/z* 550,79 $[M + H]^+$.

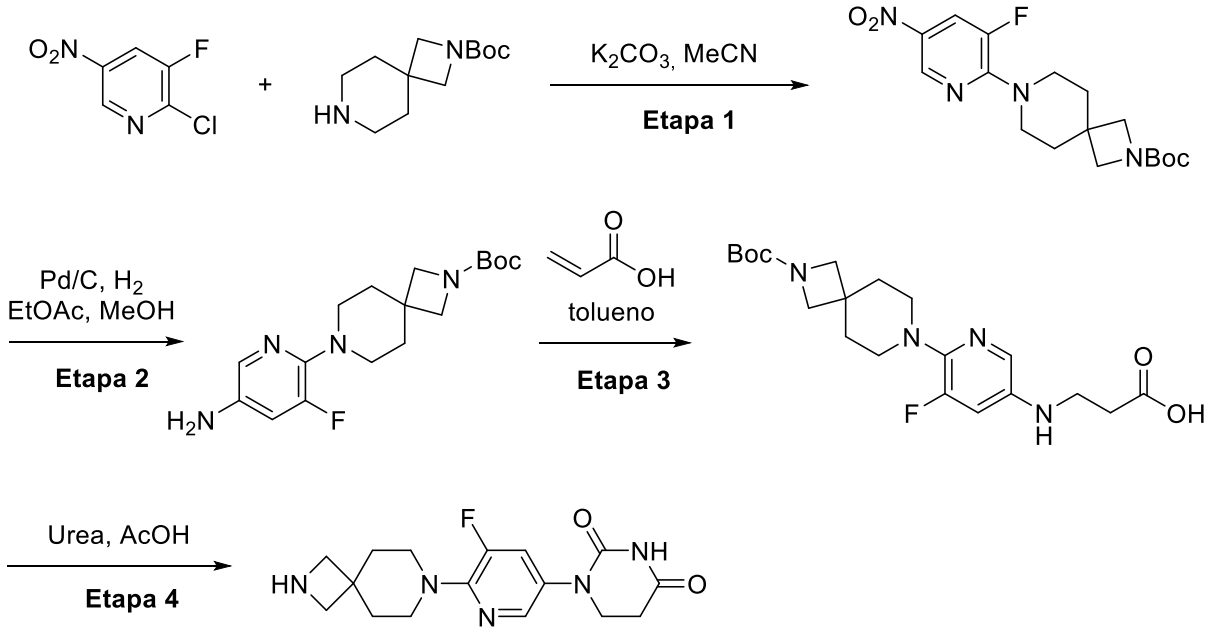
Etapa 6:

A una solución agitada de 2-[2-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acetato de etilo (2,9 g, 5,28 mmol) en una mezcla de THF (10 mL), metanol (6 mL) y agua (4 mL) se le agregó hidróxido de litio monohidratado (664,14 mg, 15,83 mmol, 0,44 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 N para obtener un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-[2-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acético (2,1 g, 2,99 mmol, 56,61 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 522,44 $[M + H]^+$.

Etapa 7:

En un matraz de fondo redondo, a una solución agitada de ácido 2-[2-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acético 10 (0,5 g, 0,958 mmol) en THF (2,5 mL), acetato de etilo (2,5 mL) y etanol (10 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (0,5 g, 4,69 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 2-[2-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]acético (0,023 g, 0,067 mmol, 21,50 % de rendimiento) como un sólido rosa pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,77 (s, 1H), 7,88(d, *J*=2Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=2,4, 8,4Hz, 1H), 6,31 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,34-2,29(m, 4H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 3H). LCMS (ES^+): *m/z* 344,33 $[M + H]^+$.

Síntesis de 1-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

Una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-nitro-piridina (0,100 g, 566,47 µmol), 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (163,74 mg, 623,11 µmol, sal de HCl), carbonato de potasio (313,16 mg, 2,27 mmol) en ACN (3 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua fría y acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 7-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (0,125 g, 313,88 µmol, 55,41 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES^+): *m/z* 367,32 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 7-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,46 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y etanol (5 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (1,00 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (15 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,75 g, 4,63 mmol, 84,82 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 337,64 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

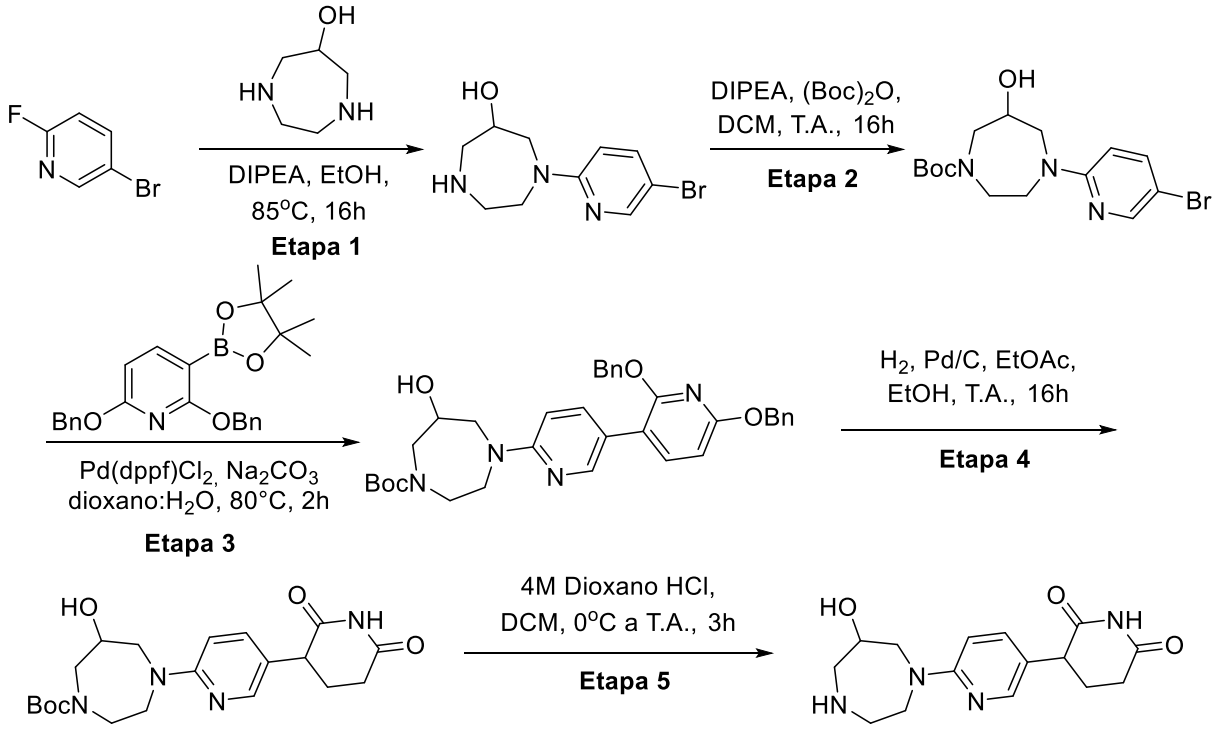
A una solución de 7-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (13 g, 38,64 mmol) y ácido acrílico (2,78 g, 38,64 mmol, 2,65 mL) en tolueno (100

mL) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió $NaHCO_3$ acuoso hasta que la solución se volvió básica. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con HCl 2 N acuoso y se extrajo con DCM: metanol (10 %). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 3-[[6-(2-terc-butoxicarbonil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]amino]propanoico (1,2 g, 2,47 mmol, 6,39 % de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 409 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

Una solución de ácido 3-[[6-(2-terc-butoxicarbonil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]amino]propanoico (1,5 g, 3,67 mmol), urea (1,10 g, 18,36 mmol, 826,06 µL) en ácido acético (25 mL) se agitó de 90 a 100 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ y se extrajo con agua y DCM: metanol (10 %). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadieron HCl 2 N y THF (15 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Entonces se concentró y se lavó con THF y éter dietílico para proporcionar 1-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-5-fluoro-3-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona (0,750 g, 1,52 mmol, 41,42 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 334,38 $[M + H]^+$.

Síntesis de 3-(6-(6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)piperidin-2,6-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-piridina (9 g, 51,14 mmol, 5,26 mL) en etanol (150 mL) se le añadió 1,4-diazepan-6-ol (3,96 g, 34,09 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió entonces N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (19,83 g, 153,41 mmol, 26,72 mL) por goteo. La reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua fría (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2×50 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante (12 g) se trituró con éter de petróleo (50 mL) y pentano (50 mL) para proporcionar 1-(5-bromo-2-piridil)-1,4-diazepan-6-ol (5 g, 9,19 mmol, 26,94 % de rendimiento) como un semisólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 274,34 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

Una solución agitada de 1-(5-bromo-2-piridil)-1,4-diazepan-6-ol (9 g, 35,07 mmol) en DCM (180 mL) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (5,35 g, 41,36 mmol, 7,20 mL) y carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (7,22 g, 33,07 mmol, 7,60 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 horas. Tras completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 mL) y la capa acuosa se extrajo en DCM (2 × 250 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto (17 g) se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como la fase móvil) para proporcionar 4-(5-bromo-2-piridil)-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (8,7 g, 16,36 mmol, 49,47 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 374,40 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-(5-bromo-2-piridil)-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 13,43 mmol) y 2,6-dibenciloxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (8,41 g, 20,15 mmol) en dioxano (80 mL) se le añadió carbonato de sodio (4,27 g, 40,29 mmol) en agua (20 mL) y la mezcla se purgó con argón durante 15 minutos. Se añadió ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (982,80 mg, 1,34 mmol) y se purgó con argón durante otros 5 minutos antes de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se diluyó con agua fría (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto (5 g) se purificó mediante columna de fase inversa (25 a 35 % de ACN en FA al 0,1 % en agua) y se trituró con pentano para proporcionar 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato

de terc-butilo (2 g, 2,77 mmol, 20,65 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 583,48 $[M + H]^+$.

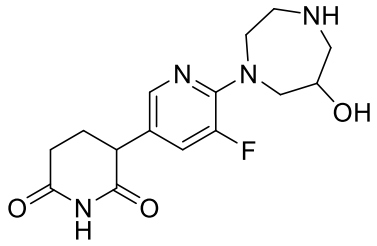
Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 2,75 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y etanol (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (1 g, 9,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla celite con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto (1,5 g) se trituró con éter dietílico (50 mL) y pentano (50 mL) para proporcionar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 625,71 µmol, 22,79 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^-): *m/z* 402,90 $[M - H]^-$

Etapa 5:

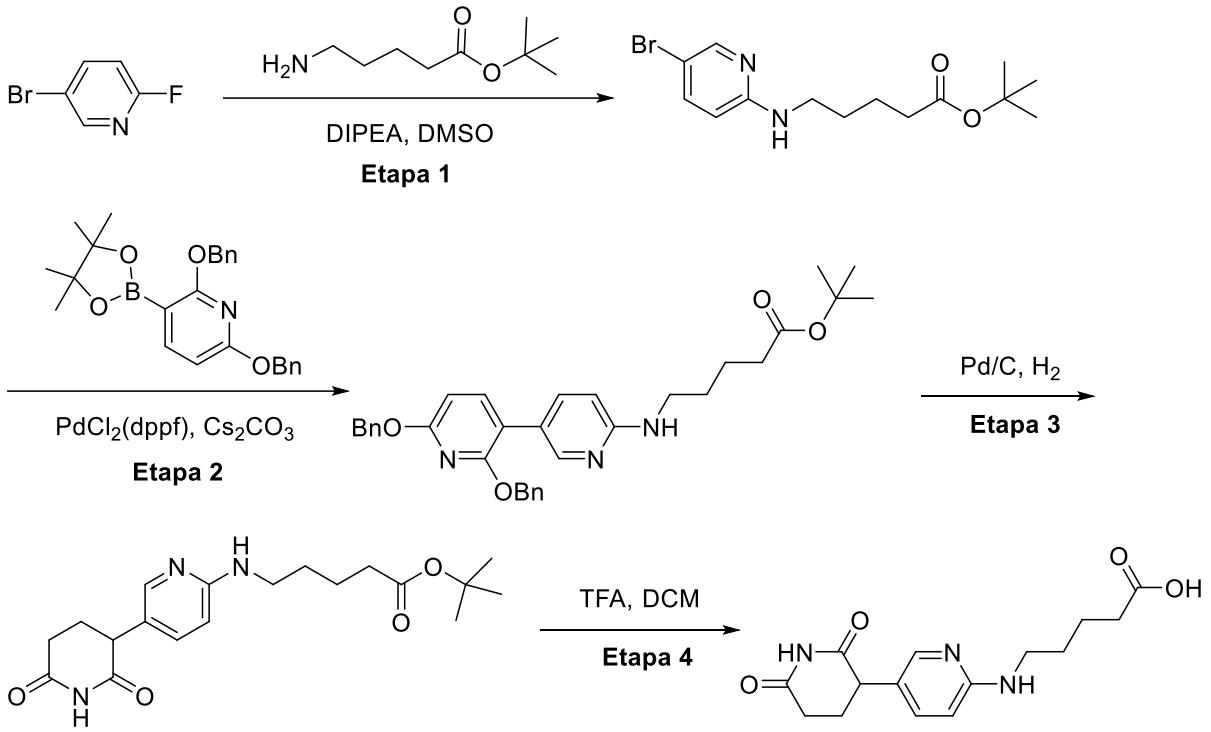
A una solución agitada de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 618,11 µmol) en DCM (5 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4M, 1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El compuesto en bruto (0,25 g) se trituró con éter dietílico (10 mL) y pentano (10 mL) y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 3-(6-(6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)piperidin-2,6-diona (205 mg, 571,98 µmol, 92,54 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido púrpura. LCMS (ES^-): *m/z* 302,78 $[M - H]^-$

3-[5-fluoro-6-(6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)-3-piridil]piperidin-2,6-diona



Este compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 3-(6-(6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)piperidin-2,6-diona, mediante el uso de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina en lugar de 5-bromo-2-fluoro-piridina en la etapa 1. LCMS (ES^+): *m/z* 323,40 $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 5-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]pentanoico



Etapa 1:

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-piridina (3,8 g, 21,59 mmol, 2,22 mL), DIPEA (13,95 g, 107,96 mmol, 18,8 mL) en DMSO (30 mL) se le añadió 5-aminopentanoato de terc-butilo (4,49 g, 25,91 mmol) lentamente y calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de completar el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, malla 230-400, 10-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 5-[(5-bromo-2-piridil)amino]pentanoato de terc-butilo (1,5 g, 4,14 mmol, 19,16 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 330,16 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, a una solución agitada de 5-[(5-bromo-2-poiridil)amino]pentanoato de terc-butilo (4,8 g, 14,58 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se le añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (8,52 g, 20,41 mmol) y carbonato de cesio (14,25 g, 43,74 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos antes de agregar [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo de diclorometano (714,37 mg, 874,76 µmol) y se agitó a 100 °C durante 20 horas. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 230-400) y 10-20 % de acetato de etilo en

hexano como eluyente, para proporcionar 5-[[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]amino]pentanoato de terc-butilo (5,4 g, 7,54 mmol, 51,71 % de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 540,46 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 5-[[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-piridil]amino]pentanoato de terc-butilo (0,2 g, 0,37 mmol) en acetato de etilo (2,25 mL), THF (2,25 mL) y etanol (0.5 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (0,2 g, 1,88 mmol) en partes y la mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y seco a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de el de sílice, malla 230-400, y acetato de etilo al 100 % en hexano para proporcionar 5-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]pentanoato de terc-butilo (0,03 g, 81,90 µmol, 22,10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 362,39 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 5-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]pentanoato de terc-butilo (0,1 g, 276,68 µmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (1 mL, 12,98 mmol) a 0 °C durante un período de 5 minutos seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró en presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL) y éter dietílico (20 × 5 mL). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 5-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]pentanoico (0,02 g, 55,70 µmol, 20,13 % de rendimiento) como un sólido rosa.

<u>Condiciones de HPLC preparativa:</u>

Columna/dimensiones: X-BRIDGEC8 (19 * 250 MM)

Fase móvil A: Bicarbonato de amonio 5 mM en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo al 100 %

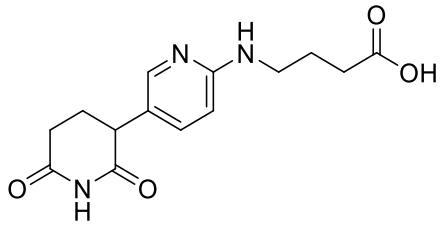
Gradiente (Tiempo/ %B): 0/5, 2/5, 14.6/26, 14.70/98, 17.5/98, 17.9/5, 20/5

Velocidad de flujo: 17 mL/min

Solubilidad: Acetonitrilo + THF + agua.

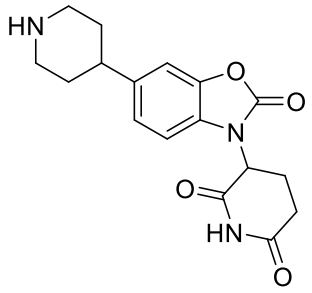
LCMS (ES^+): *m/z* 306,31 $[M + H]^+$.

Ácido 4-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]butanoico



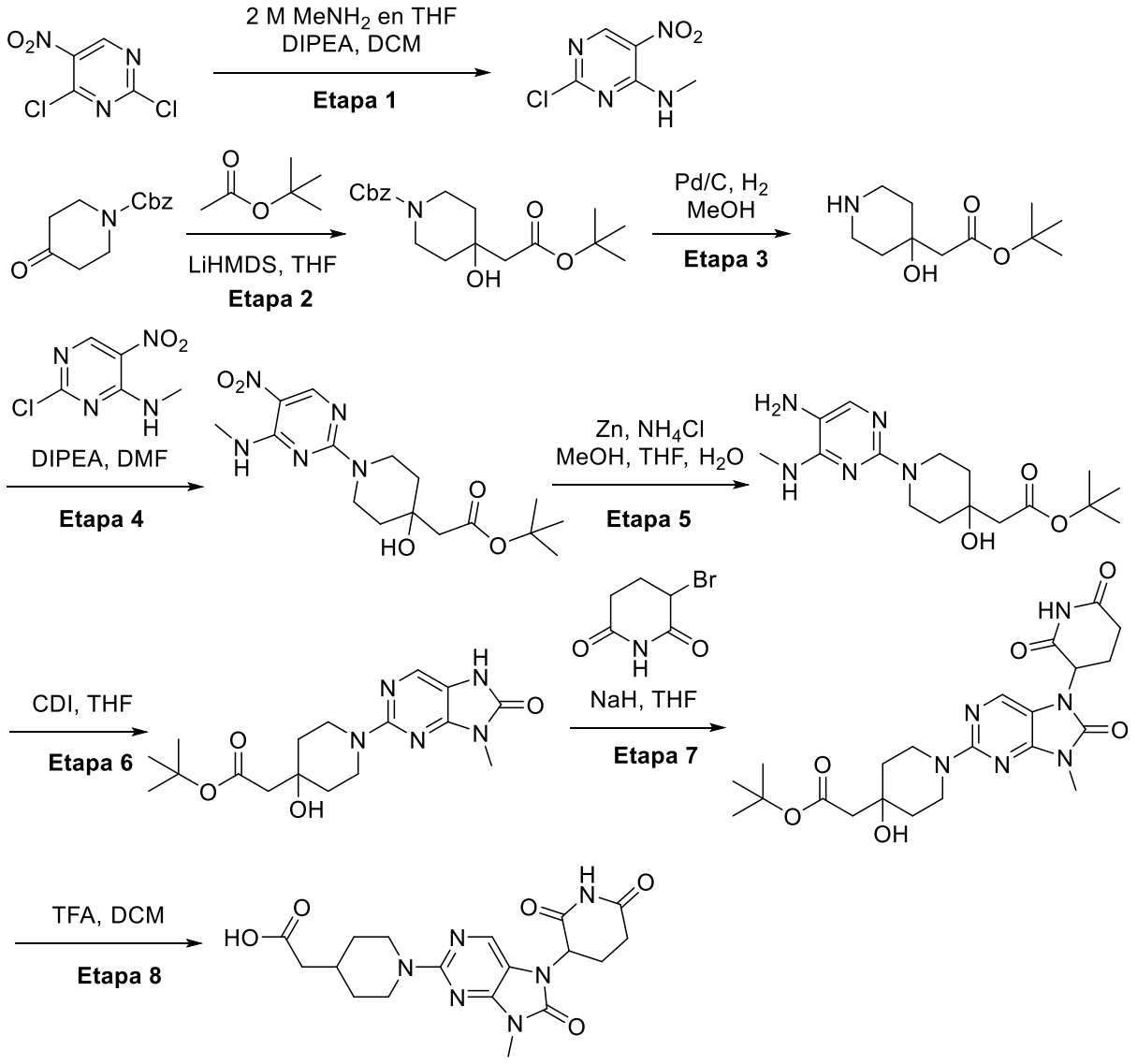
El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de ácido 5-[[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]amino]pentanoico, mediante el uso de 4-aminobutanoato de terc-butilo en lugar de 5-aminopentanoato de terc-butilo en la etapa 1. LCMS (ES^+): *m/z* 292 $[M + H]^+$.

(3-[2-oxo-6-(4-piperidil)-1,3-benzoxazol-3-il]piperidin-2,6-diona



Este compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en las páginas 190-191 de WO2021127586A1.

Síntesis de ácido 2-[1-[7-(2,6-dioxo-3-piperidil)-9-metil-8-oxo-purin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Etapa 1:

Una solución de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina (50 g, 257,76 mmol) en DCM (500 mL) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de argón. Se añadieron metil amina 2 M en THF (2 M, 141 mL) y DIPEA (39,98 g, 309,32 mmol, 53,88 mL) y la reacción se agitó durante 6 horas a t.a. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo, se filtró y se secó para proporcionar 2-cloro-N-metil-5-nitro-pirimidin-4-amina (40 g, 195,15 mmol, 75,71 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS (ES^-): *m/z* 186,95 $[M - H]^-$.

Etapa 2:

Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 171,48 mL) se enfrió hasta -78 °C antes de agregar acetato de terc-butilo (11,95 g, 102,89 mmol, 13,85 mL) en THF (200 mL). Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se añadió una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de

bencilo (20 g, 85,74 mmol, 17,06 mL) en THF (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se calentó hasta t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3×100mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (17 g, 37,97 mmol, 44,28 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 292,31 $[M-56]^+$

Etapa 3:

Una solución agitada de 4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de bencilo (16 g, 45,79 mmol) en metanol (160 mL) se desgasificó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (16 g, 45,79 mmol) y la reacción se agitó a T.A. bajo una atmósfera de nitrógeno (globo) durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla celite con metanol (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo bruto (6,5 g, 29,81 mmol, 65,10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 216,21 $[M + H]^+$

Etapa 4:

A una solución agitada de 2-cloro-N-metil-5-nitro-pirimidin-4-amina (10 g, 53,03 mmol) y 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato de terc-butilo (11,42 g, 45,35 mmol, sal de HCl) en DMF (60 mL) se le añadió DIPEA (20,56 g, 159,09 mmol, 27,71 mL) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 mL). El sólido se filtró y se lavó con agua en exceso y se secó para proporcionar 2-[4-hidroxi-1-[4-(metilamino)-5-nitro-pirimidin-2-il]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (20 mg, 50,63 mmol, 95,47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 366,37 $[M - H]^-$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 2-[4-hidroxi-1-[4-(metilamino)-5-nitro-pirimidin-2-il]-4-piperidil]acetato de terc-butilo (20 g, 54,44 mmol) en metanol (200 mL) y THF (600 mL) se le añadió cloruro de amonio (58,24 g, 1,09 mol) en agua (200 mL) a 0 °C. Entonces se añadió cinc en partes (35,60 g, 544,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla celite con DCM (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, se inactivó con agua (200 mL) y entonces se extrajo con DCM (200 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[1-[5-amino-4-(metilamino)pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de

terc-butilo (15 g, 31,80 mmol, 58,42 % de rendimiento) como una goma negra. LCMS (ES^+): *m/z* 338,53 $[M + H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 2-[1-[5-amino-4-(metilamino)pirimidin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (15 g, 44,46 mmol) en THF (200 mL) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (18,02 g, 111,14 mmol) en partes. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 25 °C 3 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×300 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 0-80 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 2-[4-hidroxi-1-(9-metil-8-oxo-7H-purin-2-il)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (7,6 g, 20,29 mmol, 45,63 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 364,58 $[M + H]^+$.

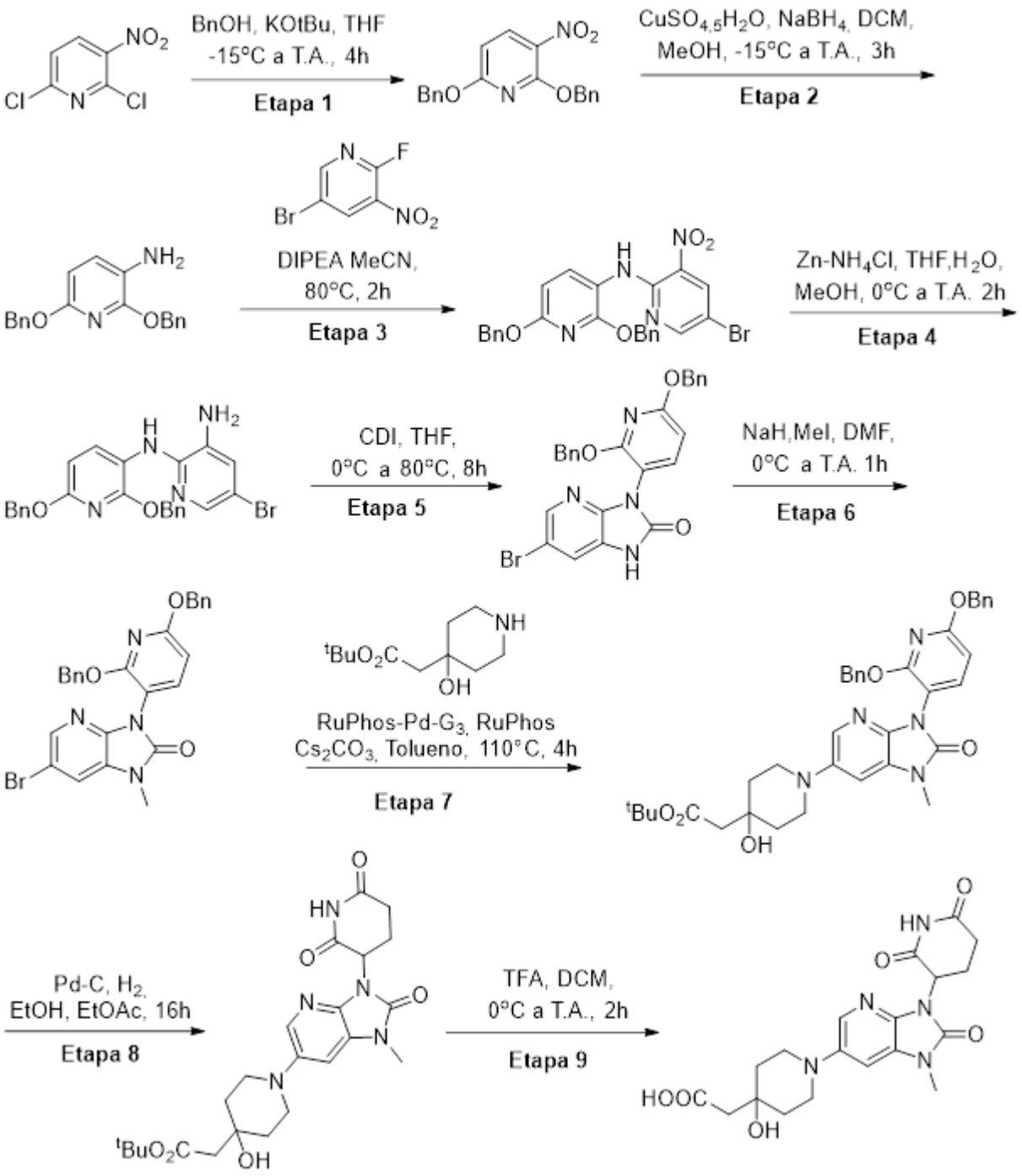
Etapa 7:

A una solución agitada de 2-[4-hidroxi-1-(9-metil-8-oxo-7H-purin-2-il)-4-piperidil]acetato de terc-butilo (6,0 g, 16,51 mmol) en THF (200 mL) a 0°C bajo atm. de argón, se añadió NaH (3,17 g, 132,08 mmol) y se agitó durante 1 hora. Luego se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (15,85 g, 82,55 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró y se secó para proporcionar 2-[1-[7-(2,6-dioxo-3-piperidil)-9-metil-8-oxo-purin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (3,0 g, 6,01 mmol, 36,38 % de rendimiento) como un sólido color ceniza. LCMS (ES^+): *m/z* 475,66 $[M + H]^+$.

Etapa 8:

A una solución agitada de 2-[1-[7-(2,6-dioxo-3-piperidil)-9-metil-8-oxo-purin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato de terc-butilo (0,20 g, 421,49 µmol) en DCM (4,00 mL) se añadió ácido trifluoroacético (4 M, 2 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El producto bruto resultante se trituró con éter dietílico (50 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 2-[1-[7-(2,6-dioxo-3-piperidil)-9-metil-8-oxo-purin-2-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (0,18 g, 317,79 µmol, 75,40 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 419,20 $[M + H]^+$.

Síntesis de ácido 2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético



Etapa 1:

A una solución agitada de alcohol bencílico (75,65 g, 699,53 mmol) en THF (250 mL) enfriada hasta -15 ºC se le añadió terc-butóxido de potasio (70 g, 621,80 mmol) en partes y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Esta mezcla de reacción se

añadió a una solución de 6-dicloro-3-nitropiridina (50,0 g, 259,08 mmol) en THF (250 mL) por goteo a -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 2 horas y entonces se vertió en agua helada (1 L) y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (1 L), entonces se trituró con éter dietílico (400 mL) y pentano (200 mL) para proporcionar 2,6-bis(benciloxi)-3-nitropiridina (**2**) (150 g, 423,68 mmol, 81,76 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 335,18 $[M - H]^-$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2,6-bis(benciloxi)-3-nitropiridina (120 g, 356,78 mmol) en DCM (1,0 L) se le añadió una solución sulfato de cobre (II) pentahidratado (17,82 g, 71,26 mmol) en metanol (1 L) por goteo. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 ºC y borohidruro de sodio (53,99 g, 1,43 mmol) en partes a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 3 horas y entonces se diluyó con agua fría (1 L) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con DCM (2 x 1 L). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida y la trituración con éter de petróleo (500 mL) proporcionó 2,6-bis(benciloxi)piridin-3-amina (70,0 g, 62,12 % de rendimiento) como un líquido gomoso negro. LCMS (ES^+): *m/z* 307,25 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2,6-bis(benciloxi)piridin-3-amina (0,25 g, 816,04 µmol) en ACN (8 mL) se le añadió DIPEA (0,26 g, 2,04 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, entonces se añadió 5-bromo-2-flouro-3-nitropiridina (0,19 g, 897,44 µmol) en partes. Después del agregado, se agitó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 2 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua fría (30 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (10 mL) y la trituración con éter dietílico (10 mL) proporcionó 1-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromo-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (0,32 g, 531,72 µmol, 65,16 % de rendimiento) como un sólido rojo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 507,24 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 1-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromo-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (0,1g, 197,11 µmol) en metanol (1 mL), THF (3 mL) y agua (1 mL) enfriada hasta 0 °C se le añadió polvo de cinc (0,129 g, 1,97 mmol) en partes, seguido por cloruro de amonio (0,21 g, 3,94 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con acetato de etilo (10 mL). El filtrado se evaporó a presión reducida, entonces se disolvió en agua fría (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró. La trituración con éter de petróleo (10 mL) proporcionó N2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromopiridin-2,3-diamina (0,07 g, 124,65 µmol, 63,24 % de rendimiento) como un líquido gomoso rojo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 478,31 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de N2-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-bromopiridin-2,3-diamina (20,0 g, 41,9 mmol) en THF (200 mL) enfriada hasta 0 °C se le añadió CDI (27,17 g, 167,59 mol) en partes y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua fría (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La capa orgánica separada se lavó con agua (200 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. La trituración con éter dietílico (3 x 100 mL) proporcionó 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (19,0 g, 82,44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 505,21 $[M + H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,5 g, 993,35 µmol) en DMF (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (46,7 mg, 1,99 mmol) en partes y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió yoduro de metilo (92,76 µL, 1,49 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio acuoso (30 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua fría (30 mL). El precipitado obtenido se secó a presión reducida, entonces se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,3 g, 53,28 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 517,41 $[M + H]^+$.

Etapa 7:

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,1 g, 193,28 µmol) y 2-(4-hdroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (85 mg, 394,82 mmol) en tolueno (1 mL) se le añadió carbonato de cesio (126 mg, 386,57 µmol) en partes a 28 °C. La mezcla de reacción se desgasificó bajo una atmósfera de argón durante 10 minutos, antes de la adición de RuPhos (20 mg, 42,86 µmol) y RuPhos-Pd-G3 (10 mg, 11,96 µmol). Después de la adición, la reacción se desgasificó bajo una atmósfera de argón durante 10 minutos y se agitó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de sílice se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se lavó con agua (30 mL) y solución de salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó en sulfato

de sodio anhidro y evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400, 0-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo como un eluyente) proporcionó 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (10 mg, 11,3 µmol, 5,85 % de rendimiento) como un líquido gomoso marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 652,57 $[M + H]^+$.

Etapa 8:

Una solución agitada de 2-(1-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (0,19 g, 291,52 µmol) en etanol (10 mL) y acetato de etilo (3 mL) se añadió a un recipiente agitador parr. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (50 % en base húmeda, 0,19 g) y la mezcla de reacción se agitó a una presión de hidrógeno de 70 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con etanol (10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y la trituración con éter dietílico (5 mL) y pentano (5 mL) proporcionó 2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (0,12 g, 148,86 µmol, 51,06 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 474,49 $[M + H]^+$.

Etapa 9:

A una solución agitada de 2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato de terc-butilo (0,12 g, 253,42 µmol) n DCM (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas, entonces se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparatoria proporcionó ácido 2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético (29,5 mg, 55,18 µmol, 21,77 % de rendimiento, sal de TFA) como un líquido gomoso anaranjado. LCMS (ES^+): *m/z* 418,25 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,02 (bs, 1H), 11,08 (s, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,40 (bs, 1H), 5,34 – 5,29 (m, 1H), 3,39 (bs, 5H), 3,38 – 3,27 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 2H), 2,68 – 2,655 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,17 – 2,08 (bs, 1H), 1,99 – 1,89 (bs, 2H), 1,77 – 1,29 (bs, 2H).

Condiciones de HPLC preparativa:

Columna/dimensiones: Sunfire C18 (19*300, 7um)

Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua

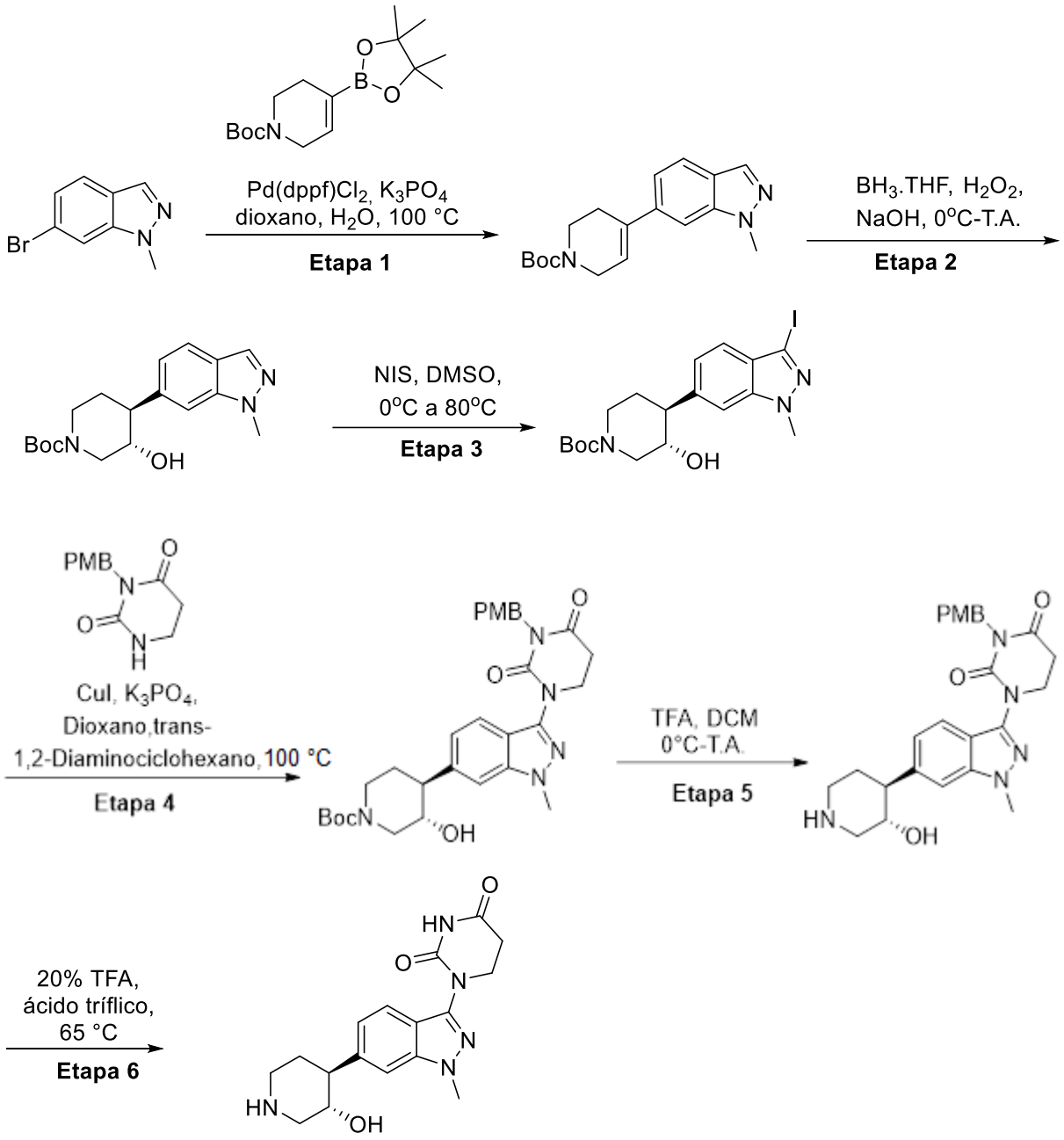
Fase móvil B: Acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/ %B): 0/5, 3/5, 10/20. 10,1/100, 13/100, 13,1/5, 13,5/5

Velocidad de flujo: 17 mL/min.

Solubilidad: THF+agua+CAN

Síntesis de 1-(6-((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-indazol (10 g, 47,38 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (40 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 (17,58 g, 56,86 mmol) en partes. Se añadió fosfato de potasio anhidro tribásico (30,17 g, 142,14 mmol) a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10 minutos. Tras desgasificar, se añadió $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (3,87 g, 4,74 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y la purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, malla 100-200, 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó 4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (8 g, 17,83 mmol, 37,62 % de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 314,27 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (8 g, 25,53 mmol) en THF (20 mL) se le añadió solución de complejo de tetrahidrofurano borano 1,0 M en THF (1 M, 63,82 mL) por goteo a -10°C y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 hora. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y se inactivó con peróxido de hidrógeno al 35 % (3,47 g, 102,11 mmol, 3,16 mL) seguido por peróxido de sodio (1 M, 51,05 mL) y nuevamente se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito de sodio acuosa saturada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, anhidro, se concentró a presión reducida y la purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó (3S,4S)-3-hidroxi-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 17,28 mmol, 67,68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 332,37 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de (3S,4S)-3-hidroxi-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 18,1 mmol) en DMSO (60 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (6,11 g, 27,16 mmol) en partes a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, anhidro, se concentró a presión reducida y la purificación mediante cromatografía de columna (sílice, 100-200, 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó (3S,4R)-3-hidroxi-4-(3-yodo-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6.5 g, 12,93 mmol, 71,44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 458,19 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de (3S,4R)-3-hidroxi-4-(3-yodo-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 13,12 mmol) y 3-(4-metoxibencil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,61 g, 19,68 mmol) en dioxano (60 mL) se le añadió fosfato de potasio tribásico (5,57 g, 26,24 mmol) y yoduro de

cobre (I) (1,25 g, 6,56 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (749,1 mg, 6,56 mmol) en partes a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se evaporó a presión reducida. El material se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y la purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla 100-200, 30-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) proporcionó (3S,4S)-3-hidroxi-4-(3-(3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 8,07 mmol, 61,54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 564,52 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 3H), 4,15 (bs, 1H), 3,95 (bs, 1), 3,93 (s, 3H), 3,90 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H). 3,72 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 2,94 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,86 – 2,56 (bs, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 5:

Una solución agitada de (3S, 4S)-3-hidroxi-4-[3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,66 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió hasta 0 °C y se le añadió ácido trifluoroacético 99 % (910,33 mg, 7,98 mmol, 615,09 µL) por goteo y la reacción se agitó entonces a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la trituración con éter dietílico (25 mL) proporcionó 3-[(4-metoxifenil)metil]-1-[1-metil-6-[(3S,4S)-3-hidroxi-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (0,055 g, 94,89 µmol, 3,57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 464,34 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,81 – 8,73 (bs, 1H), 8,64 – 8,52 (bs, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,0 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 5,27 (bs, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (bs, 2H), 3,04 – 2,82 (m, 3H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 1,94 (bs, 2H).

Etapa 6:

A una solución agitada de 3-[(4-metoxifenil)metil]-1-[1-metil-6-[(3S,4S)-3-hidroxi-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (0,5 g, 0,865 mmol, sal de TFA) en TFA (4,70 mL) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (649,63 mg, 4,33 mmol, 380,34 µL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida y se trituró con éter dietílico (10 mL) y pentano (15 mL). El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(6-((3S,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

(22 mg, 48,05 µmol, 5,55 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 344,36 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,56 (s, 1H), 8,76 (brs, 1H), 8,55 (brs, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 6H), 3,40 - 3,39 (m, 2H), 3,0 - 2,97 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 4H), 1,94 - 1,86 (m, 2H).

Purificación mediante HPLC preparativa:

Columna/dimensiones: X-BRIDGE C18 (19*250*5um)

Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua

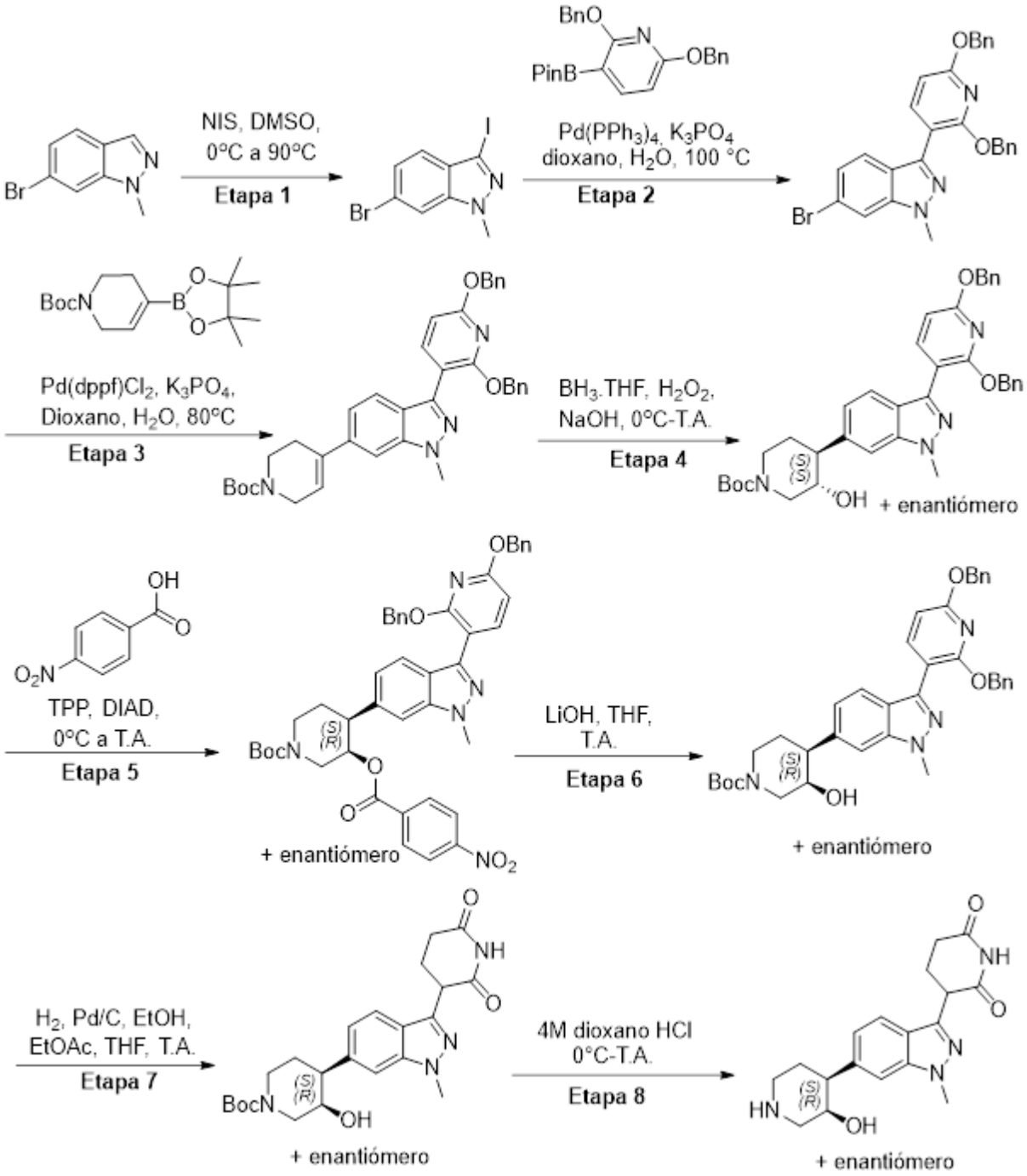
Fase móvil B: ACN al 100 % (org)

Gradiente (Tiempo/ %B): 0/5, 3/5, 7/25, 10/25, 10,1/100, 14/100, 14,1/5, 18/5

Flujo/velocidad: 18 ml/min.

Solubilidad: Acetonitrilo + THF + agua

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-indazol (20 g, 94,76 mmol) en DMSO (200 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (25,58 g, 113,71 mmol) en partes a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con solución helada de tiosulfato de sodio saturado (200 mL). El precipitado sólido se filtró y se secó para proporcionar 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (30 g, 58,56 mmol, 61,79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 337,15 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (15 g, 44,52 mmol) en dioxano

(320 mL) y agua (80 mL) se le añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (18,58 g, 44,52 mmol) y fosfato de potasio tribásico (28,35 g, 133,55 mmol) a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10 minutos. Se añadió tetrakis (trifenilifosfina) paladio (0) (5,14 g, 4,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas mientras se monitoreaba mediante TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400, 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (7 g, 11,89 mmol, 26,71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 500,18 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (4,5 g, 8,99 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (4,17 g, 13,49 mmol) en partes. Se añadió fosfato de potasio anhidro tribásico (1,91 g, 8,99 mmol) a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, entonces se añadió $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (734,41 mg, 0,899 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 4,89 mmol, 54,35 % de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 603,43 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 7,47 mmol) en THF (40 mL) se le añadió solución de complejo de borano tetrahidrofurano 1,0 M en THF (1 M, 18,67 mL) por goteo a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con peróxido de hidrógeno al 35 % (1,02 g, 29,86 mmol, 923,36 µL) seguido por peróxido de sodio (1 M, 14,93 mL) y nuevamente se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito de sodio acuosa saturada (50 mL) y se

extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar

(3S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 4,02 mmol, 53,86 % de rendimiento) como un líquido incoloro pegajoso. LCMS (ES^+): *m/z* 621,49 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de (3S)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 7,47 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (1,62 g, 9,67 mmol) en THF (50 mL) se le añadió trifenilfosfina (3,38 g, 12,89 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, seguida de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (2,61 g, 12,89 mmol, 2,54 mL) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó entonces a T.A. durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna de sílice (100-200, 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó (3R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-(4-nitrobenzoil)oxi-piperidin-1-carbo xilato de terc-butilo (1,6 g, 1,94 mmol, 60,25 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 770,2 $[M + H]^+$.

Etapa 6:

A una solución agitada de (3R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-(4-nitrobenzoil)oxi-piperidin-1-carbo xilato de terc-butilo (1,6 g, 2,08 mmol) en agua (4 mL), THF (12 mL) se le añadió hidróxido de litio (149,32 mg, 6,24 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico (100 mL) para proporcionar (3R,4S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carbox ilato de terc-butilo (1,3 g, 1,80 mmol, 86,39 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 621,32 $[M + H]^+$.

Etapa 7:

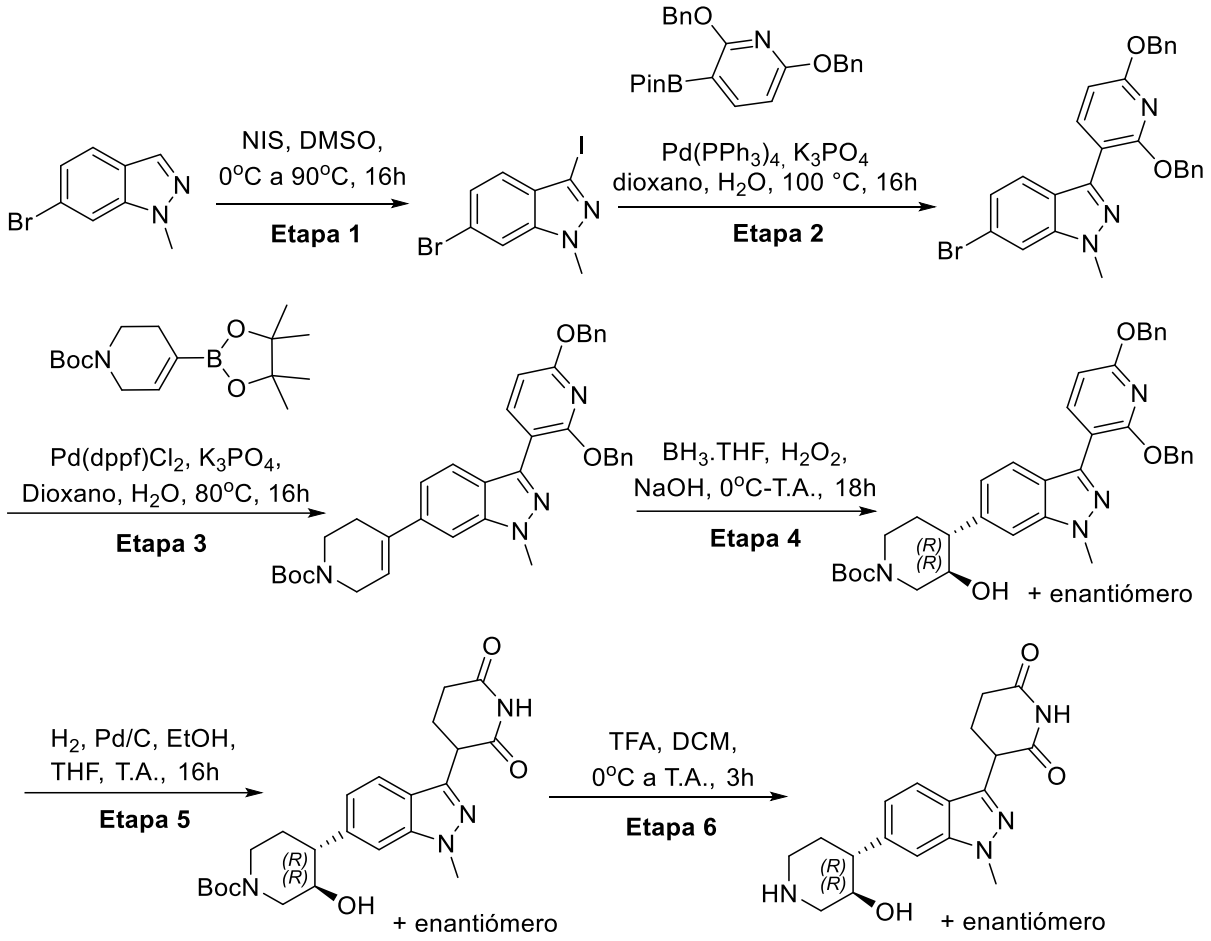
A una solución agitada de (3R,4S)-4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carbox ilato de terc-butilo (0,1 g, 0,161 mmol) en THF (3 mL), EtOAc (3 mL) y etanol (1,5 mL) se le

añadió paladio sobre carbono al 10 % (0,1g, 0,939 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A: durante 16 horas bajo presión de cámara de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla celite y se lavó con DCM (50 mL). La capa orgánica se recogió y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se trituró con éter dietílico (100 mL) para proporcionar (3R,4S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 78,79 µmol, 48,91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 443,33 $[M + H]^+$.

Etapa 8:

A una solución agitada de (3R,4S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,05 g, 0,112 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (4 M, 0,5 ml, 333,33 µL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el material en bruto se trituró en éter dietílico (15 mL) y pentano (10 mL) para proporcionar 3-[1-metil-6-[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (38 mg, 99,87 µmol, 88,39 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blancuzco. El producto fue una mezcla de los enantiómeros *R,S* y *S,R* y la estereoquímica se asignó arbitrariamente. LCMS (ES^+): *m/z* 343,33 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,21 - 3,20 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 1H).

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-indazol (20 g, 94,76 mmol) en DMSO (200 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (25,58 g, 113,71 mmol) en partes a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con solución helada de tiosulfato de sodio saturado (200 mL). El precipitado sólido en la mezcla de reacción se filtró a presión reducida y se secó para proporcionar 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (30 g, 58,56 mmol, 61,79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 337,15 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 6-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (15 g, 44,52 mmol) en dioxano (320 mL) y agua (80 mL) se añadieron 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (18,58 g, 44,52 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,14 g, 4,45 mmol) a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10 minutos. Después de desgasificar, se añadió fosfato de potasio tribásico (28,35 g, 133,55 mmol) y la reacción se mantuvo a 100 ºC durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con

salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400, 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (7 g, 11,89 mmol, 26,71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 502,19 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (4,5 g, 8,99 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (4,17 g, 13,49 mmol) en partes. Se añadió fosfato de potasio anhidro tribásico (1,91 g, 8,99 mmol) a T.A. bajo gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con argón por 10 minutos. Tras desgasificar, se añadió $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (734,41 mg, 899,31 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 20-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 4,89 mmol, 54,35 % de rendimiento) en forma de un líquido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 603,43 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 7,47 mmol) en THF (40 mL) se le añadió solución de complejo de borano tetrahidrofurano 1,0 M en THF (1 M, 18,67 mL) por goteo a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 hora. Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con peróxido de hidrógeno al 35 % (1,02 g, 29,86 mmol, 923,36 µL) seguido por peróxido de sodio (1 M, 14,93 mL) y nuevamente se agitó a T.A. durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito de sodio acuosa saturada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 10-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3R,4R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo (3,2 g, 4,02 mmol, 53,86 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro pegajoso. LCMS (ES^+): *m/z* 621,49 $[M + H]^+$.

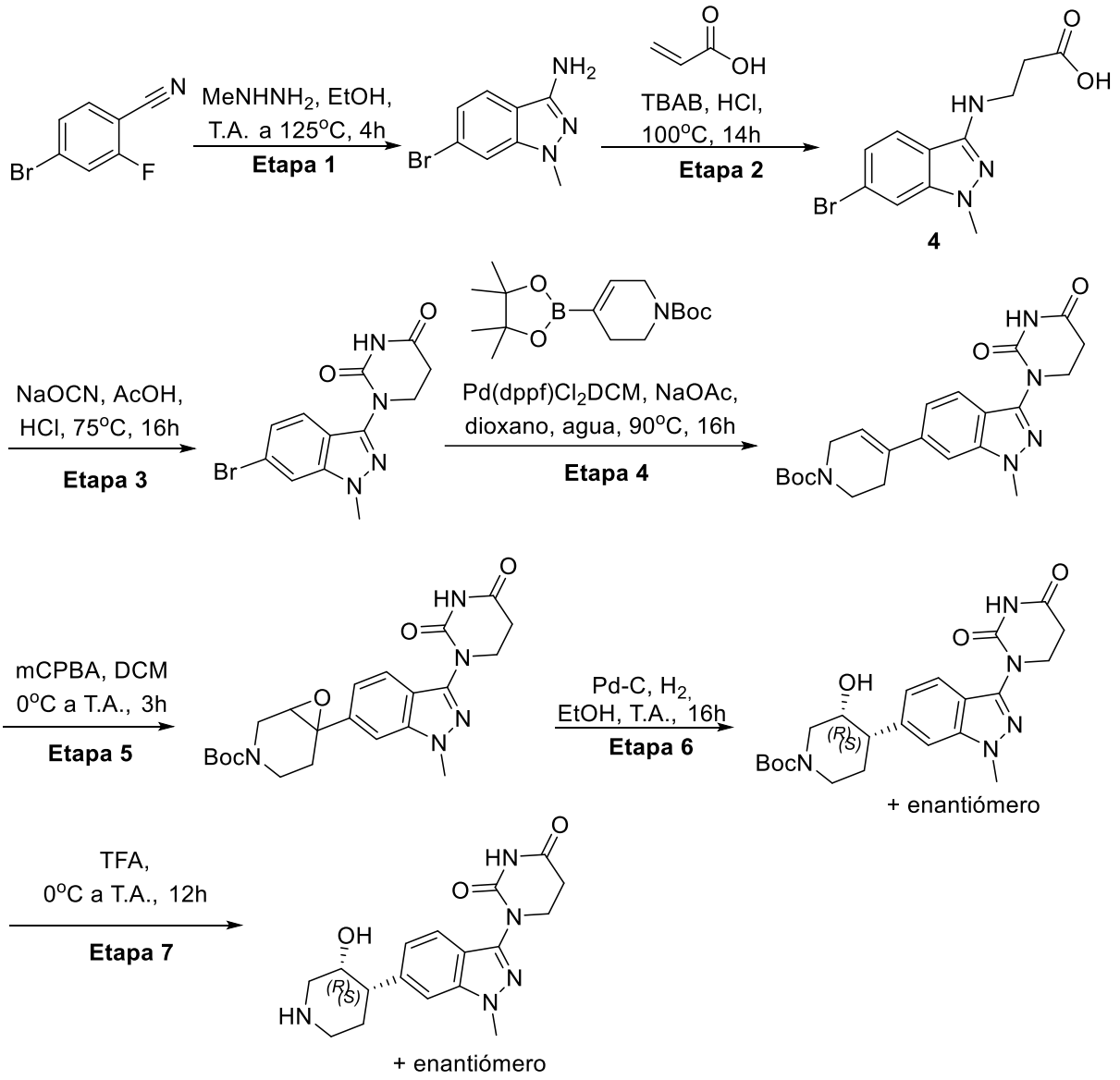
Etapa 5:

A una solución agitada de (3R,4R)-4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 5,16 mmol) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (3,29 g, 30,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A: durante 16 horas bajo presión de cámara de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se recogió y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto resultante se trituró con éter dietílico (30 mL) para proporcionar (3R,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 5,62 mmol, 108,93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,78 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,17 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (bs, 1H), 2,86 – 2,53 (bs, 4H), 2,88 – 2,68 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,82 – 1,08 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LCMS (ES^+): *m/z* 443,46 $[M + H]^+$

Etapa 6:

Una solución agitada de (3R,4R)-4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.80 g, 1,81 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TFA (618,42 mg, 5,42 mmol, 417,85 µL) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto bruto que se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-[1-metil-6-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-piperidil]indazol-3-il]piperidin-2,6-diona (700 mg, 1,53 mmol, 84,49 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blanco. El producto fue una mezcla de los enantiómeros *R,R* y *S,S* y la estereoquímica se asignó arbitrariamente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (s, 1H), 8,74 – 8,71 (bs, 1H), 8,56 – 8,50 (bs, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (bs, 2H), 3,48 – 3,22 (bs, 2H), 3,07 – 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,54 (m, 3H), 2,42 – 2,39 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,92 (bs, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 343,37 $[M+H]^+$

Síntesis de 1-(6-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (25,0 g, 125 mmol) en EtOH (500 mL) se le añadió metil hidrazina, 85 % en agua (65 mL) por goteo a -28°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 125 °C en un autoclave de 1 L durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se diluyó con agua fría (2 L) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría (1 L) y se secó bien para proporcionar 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (21,0 g, 67,71 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 226,9 $[M - H]^-$

Etapa 2:

A una solución agitada de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (120,0 g, 530,8 mmol) en HCl acuoso (2M) (1,2 L) se le añadió bromuro de tetrabutil amonio (17,11 g, 53,08 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 55°C y se añadió por goteo ácido acrílico (45,9 g, 636,96 mmol, 43,67 mL) a 55 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 12 horas, mientras

se monitoreaba el progreso mediante LCMS y TLC. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se diluyó con agua fría (2,5 L) y se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se basificó mediante el uso de solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 L) y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua fría (1 L) y se secó bien para proporcionar ácido 3-((6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)propanoico (85,0 g, 48,28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 297,57 $[M + H]^+$

Etapa 3:

A una solución agitada de ácido 3-((6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)propanoico (50,0 g, 167,71 mmol) en AcOH (700 mL) se le añadió cianato de sodio (21,8 g, 335,42 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 12 horas. Se añadió por goteo HCl (4 M, 500 mL) y la reacción se agitó a 75 °C durante 4 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se secó bien para proporcionar 1-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (26,0 g, 47,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 323,32 $[M + H]^+$

Etapa 4:

A una solución agitada de 1-(6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**5**) (10,0 g, 30,95 mmol) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (14,35 g, 46,42 mmol) en 1,4 dioxano (196 mL) y agua (49 mL). Se añadió en partes acetato de sodio anhidro (6,35 g, 77,36 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se desgasificó bajo atmósfera de argón durante 10 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (1,26 g, 1,55 mmol) y se desgasificó nuevamente bajo atmósfera de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de sílice se lavó con acetato de etilo (300 mL). El filtrado se evaporó para obtener un producto bruto que se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, malla 100-200 (0-90 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 58,69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 426,39 $[M + H]^+$

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,7 mmol) en DCM (80 mL) se le añadió m-CPBA (1,62 g, 9,40

mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio. saturada acuosa (60 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se recogieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener un producto bruto. El material en bruto se trituró con éter dietílico (60 mL) para proporcionar 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 (1,08 g, 39,39 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 442,43 $[M + H]^+$

Etapa 6:

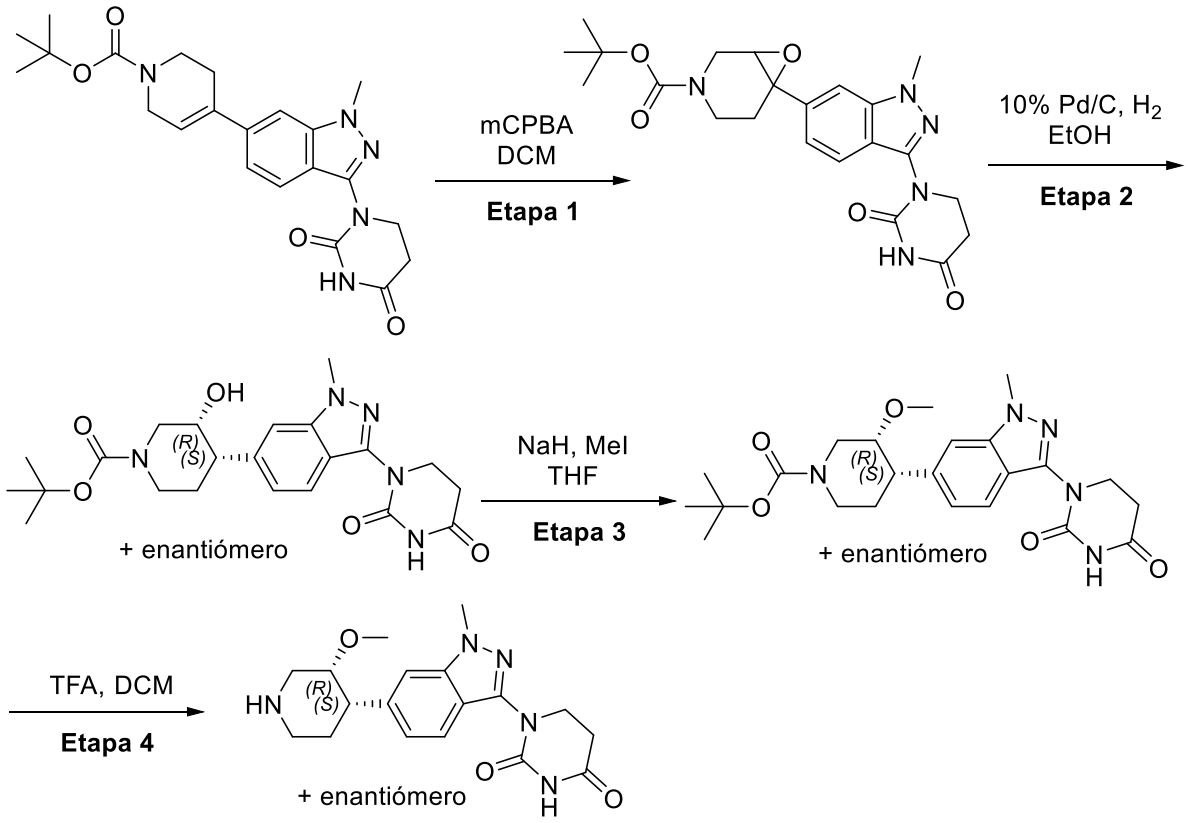
A una solución agitada de 6-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-7-oxa-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 11,33 mmol) en etanol (200 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 %, 50 % de base húmeda (5,0 g, 11,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH al 10 % y DCM (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (25 mL) y pentano (25 mL) para proporcionar (3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 66,08 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 442,14 $[M - H]^-$

Etapa 7:

A una solución agitada de (3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,51 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,74 g, 22,55 mmol) a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 28 ºC durante 12 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (30 mL) y el sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1-(6-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,91 g, 49,47 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. El producto fue una mezcla de los enantiómeros *R,S* y *S,R* y la estereoquímica se asignó arbitrariamente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,55 (s, 1H), 8,72 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 5H), 3,38 – 3,06 (m, 5H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H). LCMS (ES^+): *m/z* 343,92 $[M + H]^+$

Síntesis de

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



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,70 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (1,22 g, 7,05 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 vol), se lavó con bisulfito de $NaHCO_3$ saturado (30 vol), carbonato de potasio saturado (30 vol), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Reveleris C18, 40g, A: acetato de amonio en agua, B:ACN, 0-70 % de gradiente) para proporcionar 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 (1 g, 1,90 mmol, 40,41 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 442,26 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

La 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 (1 g, 2,27 mmol) en etanol (10 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos. A la mezcla se le añadió paladio sobre carbono al 10 %, 50 % húmedo (500,00 mg, 4,70 mmol) y se agitó a T.A. bajo cámara de hidrógeno durante 12 horas. La

mezcla se diluyó con MeOH:DCM 1:1 (100 vol), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (Reveleris C18, 40g, 0-50 % A: 0,1 % de acetato de amonio en agua, B:ACN) para proporcionar (3R,4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.55 g, 1,19 mmol, 52,59 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 444,62 $[M + H]^+$.

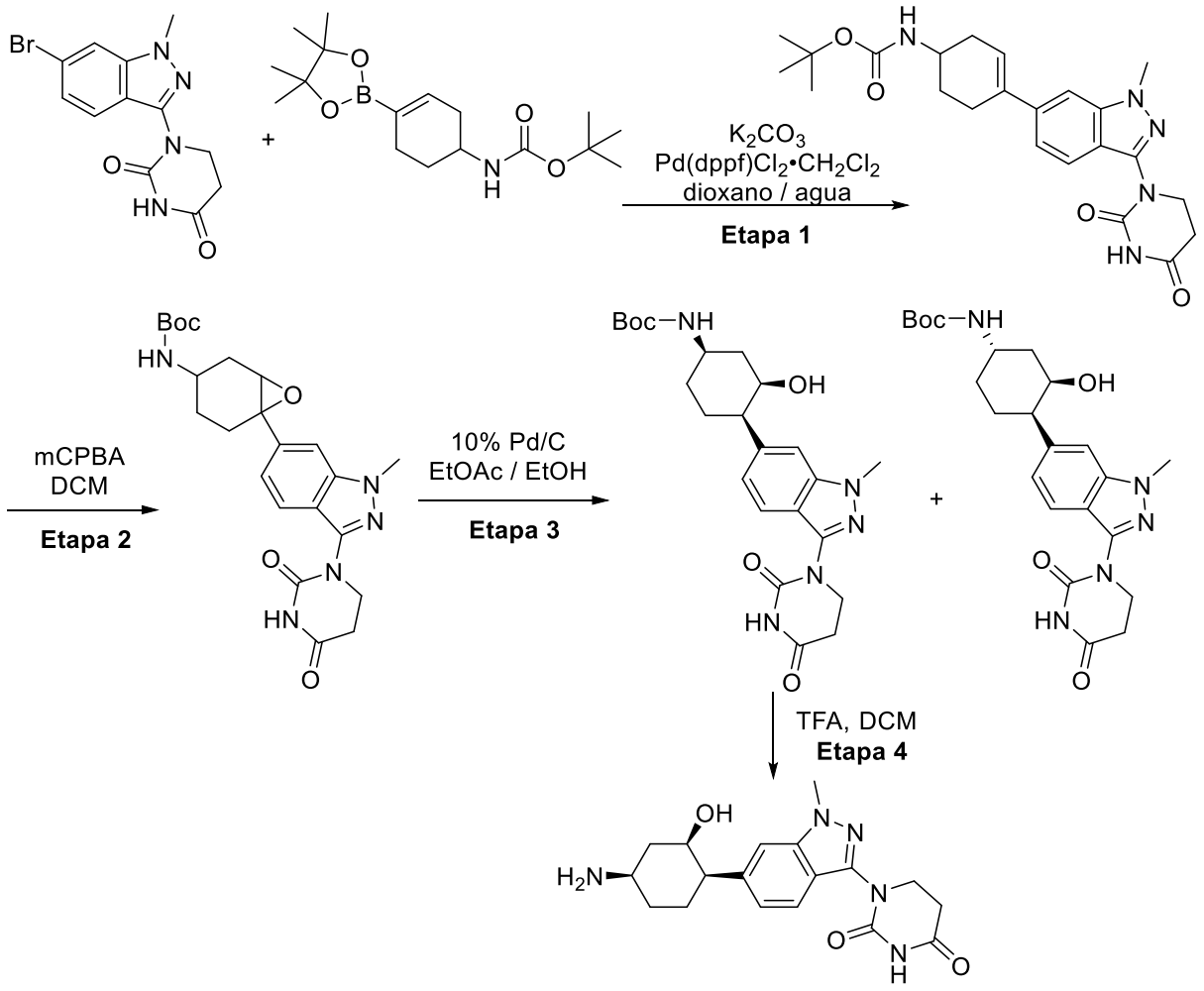
Etapa 3:

A una solución agitada de (3R,4S)-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 le añadió dispersión al 60 % en aceite mineral de hidruro de sodio (81,17 mg, 2,03 mmol), entonces la reacción se agitó durante 1 hora a T.A., nuevamente la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C entonces se añadió yodometano (211,23 mg, 1,49 mmol, 92,65 µL) en la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 4 horas a T.A. Cuando el material de partida se consumió, según confirmación por TLC, 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 sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó mediante el uso de cromatografía en columna, mediante el uso de gel de sílice, malla 230-400 (5-10 % de MeOH-DCM) para proporcionar (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. LCMS (ES^+): *m/z* 480,55 $[M + Na]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de (3R,4S)-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 le añadió TFA (0,5 mL) a 0 °C y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto que se trituró con éter dietílico (5 mL x 2) para proporcionar 1-[1-metil-6-[(3R,4S)-3-metoxi-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (40 mg, 72,12 µmol, 82,49 % de rendimiento, sal de TFA). El producto fue una mezcla de los enantiómeros *R,S* y *S,R* y la estereoquímica se asignó arbitrariamente. LCMS (ES^+): *m/z* 358,17 $[M + H]^+$.

Síntesis de terc-butil 1-[1-metil-6-[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1:

A una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1 g, 3,09 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo (1,00 g, 3,09 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se le añadió acetato de carbonato de potasio (granular) (1,28 g, 9,27 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón durante 10 minutos y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (22,61 mg, 30,90 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente, se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un material que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice Davisil y 5 % de EA: éter de petróleo como eluyente para proporcionar N-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]ciclohex-3-en-1-il]carbamato de terc-butilo (0,9 g, 1,99 mmol, 64,35 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 440,40 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de

N-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]ciclohex-3-en-1-il]carbamatode terc-butilo (0,1 g, 227,53 µmol) en DCM (2 mL) se le añadió mCPBA (78,53 mg, 455,06 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Posteriormente, se inactivó la mezcla de reacción con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna (sílice Davisil, 50 % de EA: éter de petróleo como eluyente) proporcionó N-[6-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-3-il]carbamato de terc-butilo (0,06 g, 84,16 µmol, 36,99 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 456,39 $[M + H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-[6-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-3-il]carbamato de terc-butilo (5,4 g, 11,85 mmol) en acetato de etilo (50 mL) a temperatura ambiente se le añadió Pd/C al 10 %, en base a 50 % en peso (5,4 g, 131,72 µmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se purificó en fase inversa mediante el uso de ácido fórmico al 0,1 % en agua y ACN para proporcionar N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-ciclohexil]carbamato de terc-butilo (pico 1, 1 g, 1,69 mmol, 14,26 % de rendimiento) y N-[(1S,3R,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-ciclohexil]carbamato de terc-butilo (pico 2, 0,5 g, 927,28 µmol, 7,82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Pico 1: LCMS (ES^+): *m/z* 458,35 $[M + H]^+$.

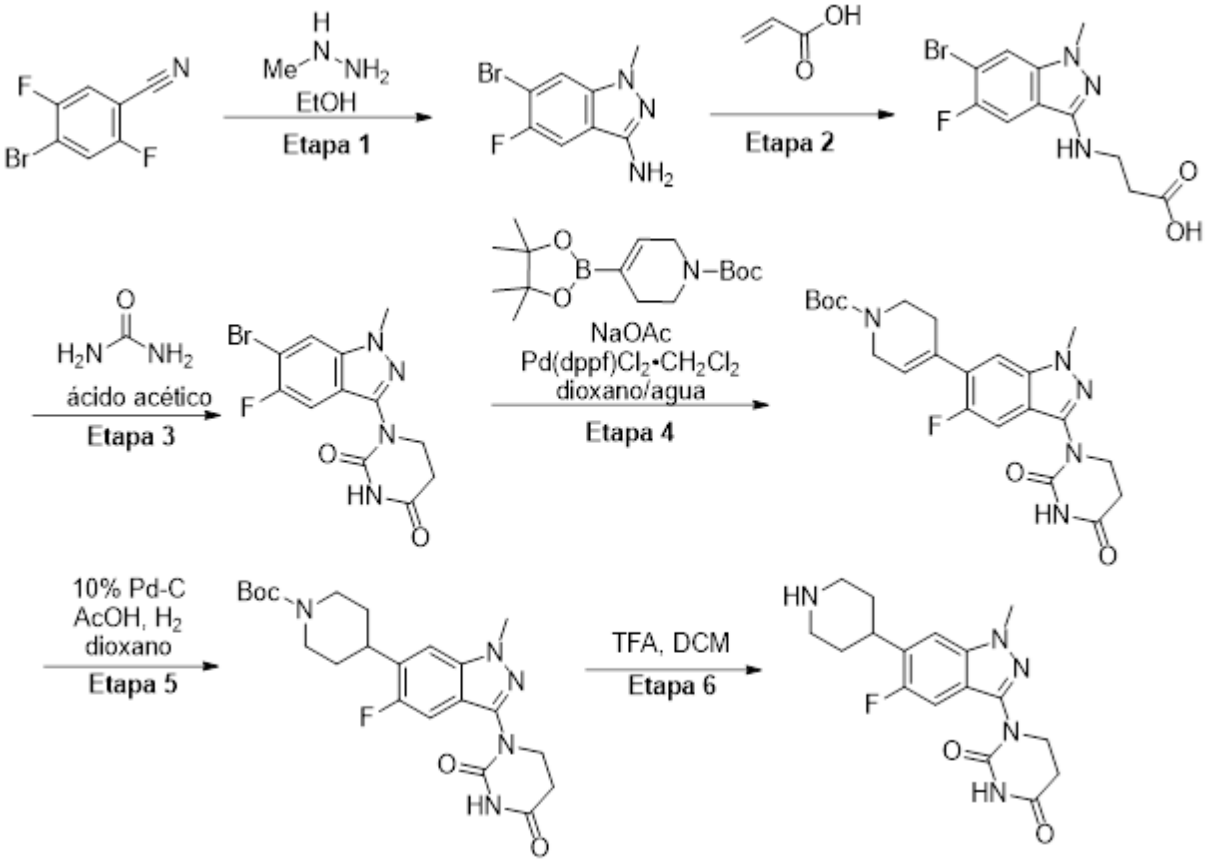
Pico 2: LCMS (ES^+): *m/z* 458,20 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-hidroxi-ciclohexil]carbamato de terc-butilo (550 mg, 1,20 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (1,71 g, 15,03 mmol, 1,16 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta T.A. y se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto, que se trituró con éter dietílico (40 mL) para proporcionar 1-[1-metil-6-[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hidroxi-ciclohexil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (600 mg, 1,13 mmol, 94,37 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido blancuzco. La estereoquímica del producto se asignó de manera arbitraria. LCMS (ES^+): *m/z* 358,14 [M +

H]$^+$.

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



Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo (50 g, 229,36 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió hidraizina de metilo (12,68 g, 275,23 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a 85°C durante 12 horas. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 mL) y el precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto en bruto, que se trituró con n-Pentano para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (44 g, 167,66 mmol, 73,10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES$^+$): *m/z* 244,21 [M + H]$^+$.

Etapa 2:

A una suspensión agitada de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-amina (25 g, 102,43 mmol) en ácido clorhídrico, solución acuosa al 36 % p/p (2 M, 256,08 mL) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (3,30 g, 10,24 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 h. A esta mezcla se le añadió ácido acrílico (9,60 g, 133,16 mmol, 9,13 mL) a esta temperatura durante un período de 10 minutos y la reacción se agitó durante otras 16 horas. Después del

consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 6-7 y el precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (24 g, 50,11 mmol, 48,92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Etapa 3:

A la solución agitada de ácido 3-[(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoico (24 g, 75,92 mmol) en ácido acético (240 mL). se le añadió cianato de sodio (9,87 g, 151,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 75 °C durante 12 horas, entonces se añadió la solución de cloruro de hidrógeno acuoso (4 M, 226,34 mL) a la mezcla de reacción a 75 °C durante un período de 15 minutos y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta 0-5 ºC con agitación vigorosa. El sólido precipitado se filtró para proporcionar el material en bruto, que se trituró con éter de petróleo (100 mL) para proporcionar 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (10 g, 27,54 mmol, 36,28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 342,7 $[M + H]^+$.

Etapa 4:

A una solución agitada de 1-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (500 mg, 1,47 mmol) en dioxano (10 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 6 (679,81 mg, 2,20 mmol) y acetato de sodio (360,71 mg, 4,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 20 minutos y se agregó $PdCl_2$ (dppf) (107,25 mg, 146,57 µmol). La mezcla reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un material en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice Davisil) mediante el uso de 50-60 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo 7 (300 mg, 608 µmol, 41,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 444,53 $[M + H]^+$.

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,25 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y THF (10 mL) se le

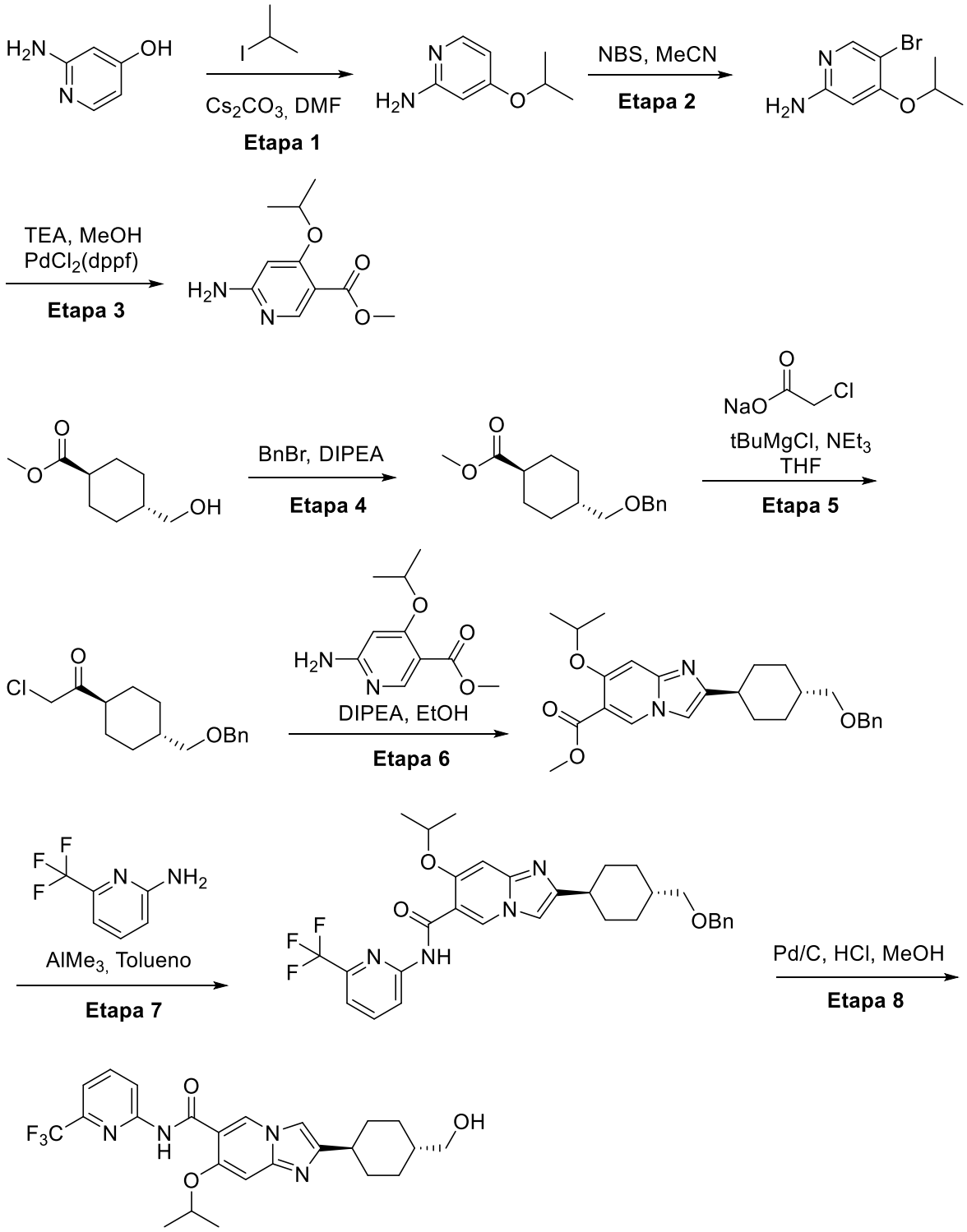
añadió PtO_2 (153,62 mg, 676,48 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró y se secó al alto vacío para proporcionar el material en bruto que se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,59 mmol, 70,42 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^-): *m/z* 444,34 $[M - H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,53 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,06 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 1H).

Etapa 6:

Una solución agitada de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 112,24 µmol) en DCM (2.5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se le añadió TFA (12,80 mg, 112,24 µmol, 8,65 µL) durante un período de 5 minutos y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno (10 mL) y se trituró con éter dietílico (10 mL) para proporcionar 1-[5-fluoro-1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (40 mg, 81,47 µmol, 72,59 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 346,80 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,55 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (q, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H).

F. Síntesis de compuestos representativos

Síntesis de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-aminopiridin-4-ol (38 g, 345,10 mmol) en DMF (400 mL), se le añadió carbonato de cesio (134,93 g, 414,12 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió 2-yodopropano (50,17 g, 295,15 mmol, 29,51 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, según se confirmó mediante TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 V), se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 V), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar

4-isopropoxipiridin-2-amina (34 g, 187,66 mmol, 54,38 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 153,38 $[M + H]^+$

Etapa 2:

Una solución de 4-isopropoxipiridin-2-amina (34 g, 223,40 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se enfrió hasta 0 °C y se le añadió NBS (43,74 g, 245,74 mmol) después de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, según se confirmó mediante TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 V), se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 V), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 70 % de EA/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (22 g, 91,39 mmol, 40,91 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 231,09 $[M + H]^+$

Etapa 3:

A una solución agitada de 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (5 g, 21,64 mmol) en metanol (100 mL), se le añadió TEA (10,95 g, 108,18 mmol, 15,08 mL) a temperatura ambiente y se purgó con gas de argón durante 30 minutos. Esto fue seguido por la adición de $PdCl_2$(dppf) (1,90 g, 2,60 mmol). La reacción se colocó en el autoclave con presión de monóxido de carbono de 400 psi y se calentó a 100 ºC durante 48 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de aluminio neutro (50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-amino-4-isopropoxi-piridin-3-carboiylato de metilo (3,25 g, 13,76 mmol, 63,59 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 211,24 $[M + H]^+$

Etapa 4:

En un tubo sellado, se agitó una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (37,5 g, 217,74 mmol), DIPEA (61,22 g, 473,65 mmol, 82,50 mL) y bromometilbenceno (64,80 g, 378,87 mmol, 45,00 mL) a 130 ºC durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío* para dar un compuesto bruto. Luego se purificó por cromatograma en columna (acetato de etilo de 0 a 15 % en éter de petróleo) para producir 4-(benciloximetil) ciclohexanocarboxilato de metilo (35 g, 133,41 mmol, 61,27 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,34 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,36 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (t, *J* = 6,42 Hz, 2H), 1,90 (q, *J* = 5,18 Hz, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

Etapa 5:

A una solución agitada de 4-(benciloximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (40 g, 152,47 mmol) en THF (1,28 l) se añadió cloroacetato de sodio al 98 % (71,04 g, 609,89 mmol) y TEA (61,71 g, 609,89 mmol, 85,01 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se enfrió de -10 a -5 °C, antes de añadir lentamente una solución de cloruro de terc-butil magnesio 2,0 M en

THF (609,89 mmol) de -10 a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a esta temperatura y luego se calentó a 25 ºC y se agitó durante 5 horas más. Al completarse la reacción, la reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado frío y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron *al vacío* para producir el producto 1-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-2-cloroetanona (35 g, 124,65 mmol, 81,75 % de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,34 (m, 5H). 4,49 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,29 (d, *J* = 6,27 Hz, 2H), 2,61 (q, *J* = 8,11 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 11,27 Hz, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).

Etapa 6:

A una solución agitada de 1-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-2-chloro-etanona (11,22 g, 39,96 mmol) en etanol (8 mL) se le añadió 6-amino-4-isopropoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (6 g, 28,54 mmol) y DIPEA (55,33 g, 428,10 mmol, 74,57 mL) a temperatura ambiente y se agitó a 100°C en un tubo sellado durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se agregó a 10 V de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 V), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (aluminio neutro, 30 % de EA/éter de petróleo) para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (7 g, 14,43 mmol, 50,57 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 437,52 $[M + H]^+$

Etapa 7:

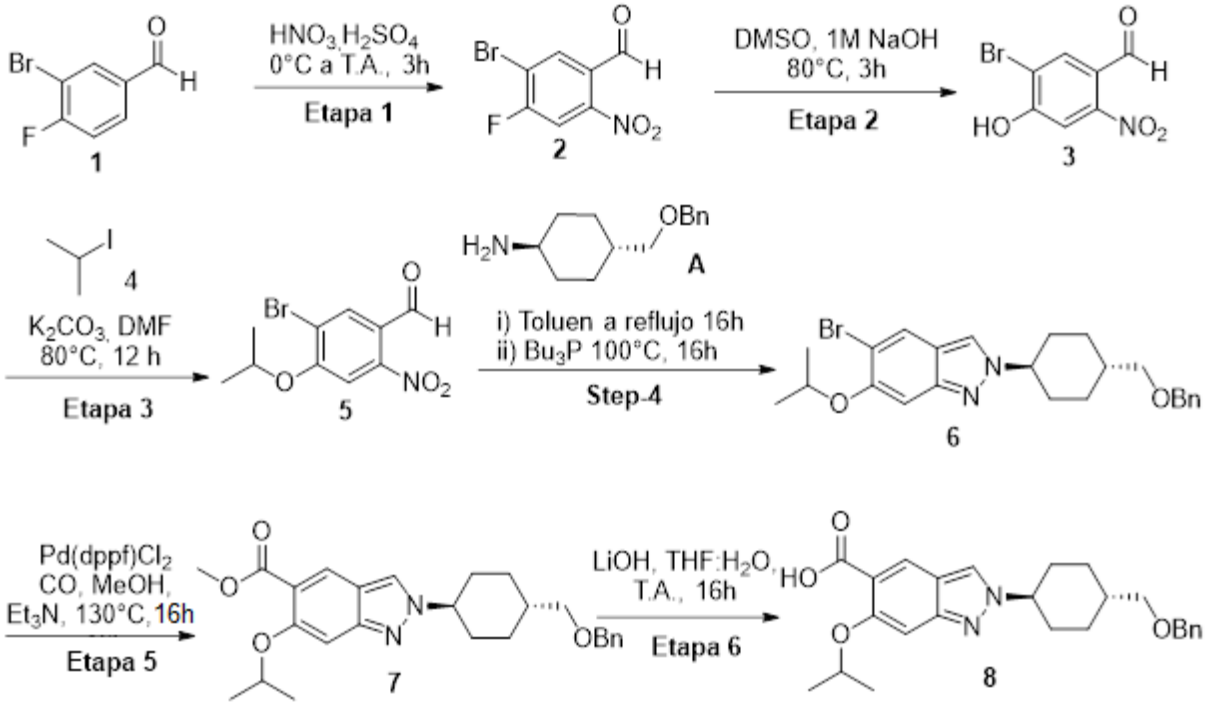
A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato metilo (3 g, 6,87 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió trimetilaluminio (990,83 mg, 13,74 mmol) a 0 °C y la reacción se calentó a 110°C durante 8 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se añadió a 10 V de agua y solución de $NaHCO_3$ (2 V) y entonces se filtró a través de celite, que se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 V), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 40 % de EA/éter de petróleo) para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (2,0 g, 3,11 mmol, 45,20 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 567,85 $[M + H]^+$

Etapa 8:

A una solución de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (4 g, 7,06 mmol), paladio/C (4 g, 7,06 mmol) y HCl (1,29 g, 35,30 mmol, 1,61

mL) en metanol (50 mL) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto se basificó con solución de $NaHCO_3$ ac. (5 V) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 V), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (3,2 g, 4,77 mmol, 67,54 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 477,42 $[M + H]^+$

Síntesis de ácido 2-((1r,4r)-4-((benciloxi)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxílico



Etapa 1:

3-bromo-4-fluoro-benzaldehído **1** (500 g, 2,46 mol) se cargó en un RBF de 5 L de 3 bocas equipado con un agitador mecánico. Se añadió ácido sulfúrico (3 L) en una parte a T.A. y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió por goteo ácido nítrico fumante al 95 % (500 mL) durante un período de 1 hora durante el cual la mezcla de reacción se volvió lentamente un líquido marrón viscoso. La reacción se dejó en agitación a T.A. durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (10 L) y se agitó vigorosamente durante 3 horas. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y el compuesto en bruto se suspendió nuevamente en agua (10 L), se agitó vigorosamente, se filtró y se secó al vacío para proporcionar un producto bruto (580 g). El compuesto en bruto (580 g) se suspendió en éter de petróleo (4 L), se agitó vigorosamente y se retiró mediante filtración. Se repitió el mismo ejercicio 2 veces más con éter de petróleo (2 x 1 L) y se filtró para obtener

5-bromo-4-fluoro-2-nitro-benzaldehído **2** (372 g, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-benzaldehído (**2**) (250 g, 1,01 mol) en DMSO (2,5 L) se le añadió sodio hidróxido 1 N acuoso (2 L) a T.A. y se agitó a 80°C durante 3 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A. y se inactivó lentamente con agua helada (7 L). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 L) hasta que se eliminaron completamente las impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 2 M acuosa (5 L) (p^H~2-3) y el producto se extrajo con MTBE (2 x 2 L). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído **3** (212 g, 85 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,39 (bs, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 5-bromo-4-hidroxi-2-nitro-benzaldehído **3** (210 g, 853,61 mmol) en DMF (1,5 L) se le añadió carbonato de potasio (236 g, 1,71 mol) a T.A. seguido por la adición de yoduro de isopropilo **4** (170 mL, 1,71 mol). La mezcla de reacción se agitó entonces a 80 ºC durante 12 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 L) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un producto bruto (262 g). El producto bruto se suspendió en éter dietílico (100 mL), se enfrió hasta 10 °C y la suspensión se filtró inmediatamente para proporcionar 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído (102 g) como primer cultivo. El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto en bruto (128 g) se suspendió en éter dietílico (50 mL), se enfrió hasta 10 °C y la suspensión se filtró inmediatamente para proporcionar 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído (68 g) como segundo cultivo. Ambos cultivos se mezclaron entre sí para proporcionar 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído **5** (170 g, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES$^+$): *m/z* 286,05 [M + H] $^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6 Hz, 6H).

Etapa 4:

A una solución agitada de 5-bromo-4-isopropoxi-2-nitro-benzaldehído **5** (100 g, 347,11 mmol) en tolueno (1 L) se le añadió (1r, 4r) 4-(benciloximetil)ciclohexanamina **A** (76 g, 347,11 mmol) y tamices moleculares de 4Å (100 g, 347,11 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 horas. Después de la confirmación de la formación de una base de Schiff mediante TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó por goteo tributil fosfina (147 g, 728,93 mmol, 0,18 L) y se calentó la reacción a 130 ºC (temperatura de

baño externo) durante otras 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite mediante el uso de acetato de etilo (500 mL). El filtrado se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como gradiente eluyente) para proporcionar 2-((1*r*,4*r*)-2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-5-bromo-6-isopropoxi-indazol **6** (80 g, 173,85 mmol, 50,09 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 457,97 $[M + H]^+$

Etapa 5:

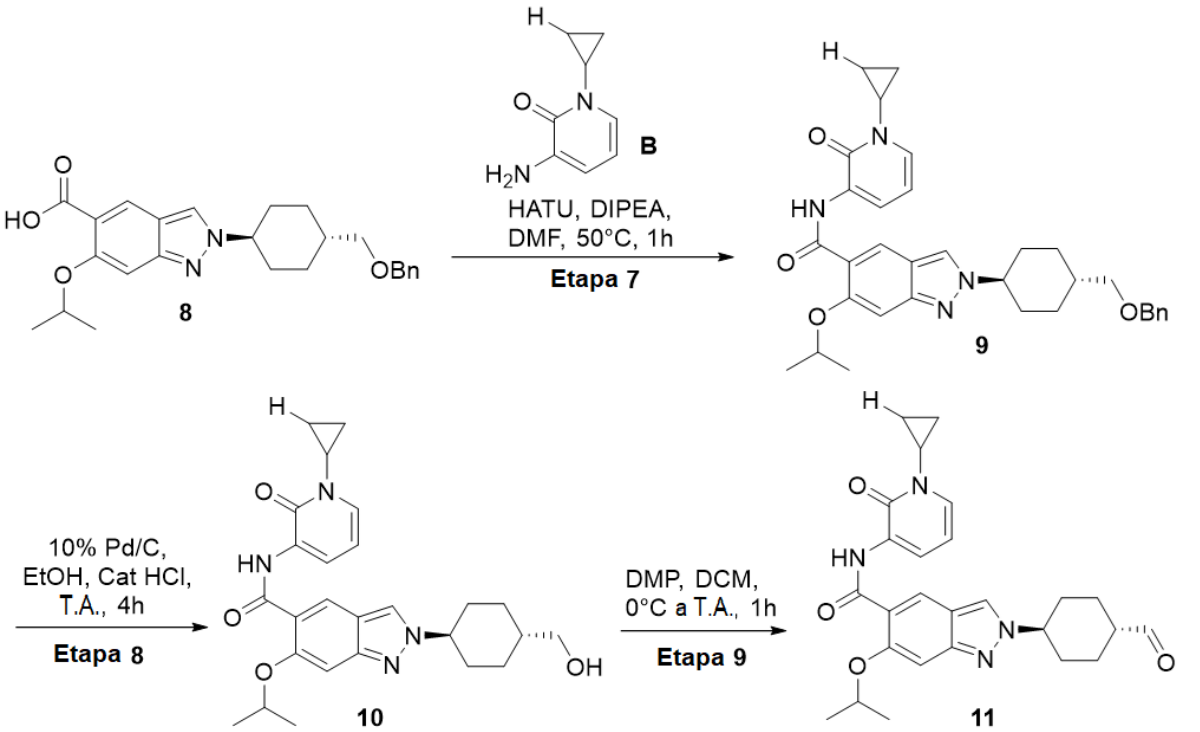
A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-5-bromo-6-isopropoxi-indazol **6** (80 g, 174,90 mmol) en metanol (600 mL) se le añadió trietilamina (88 g, 874,50 mmol, 0,122 L) a T.A. en un autoclave. La mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón durante 10 minutos mediante purga y se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (6,4 g, 8,75 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C bajo una atmósfera (300 PSI) de monóxido de carbono durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200) mediante el uso de 45 %-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo **7** (65 g, 133,78 mmol, 76,49 % de rendimiento) como un sólido viscoso marrón pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 437,37 $[M + H]^+$

Etapa 6:

A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo **7** (50 g, 114,54 mmol) en metanol (377 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio, monohidratado (19 g, 458,15 mmol, 12,73 mL) en agua (377 mL) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al alto vacío para proporcionar un producto bruto. El producto bruto resultante se acidificó con HCl 1 N hasta ~pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio y se concentró al alto vacío para proporcionar un producto bruto. El producto bruto resultante se trituró con éter dietílico (200 mL), se secó al alto vacío para proporcionar ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico **8** (38 g, 87,61 mmol, 76,49 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 423,48 $[M + H]^+$

Síntesis de 2-((1r,4r)-4-((benciloxi)metil)ciclohexil)-N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-i

sopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



Etapa 7:

A una solución agitada de ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico, **8** (11 g, 26,03 mmol) en DMF (110 mL) se le añadió DIPEA (10,09 g, 78,09 mmol, 13,60 mL) seguido de la adición de 3-amino-1-ciclopropil-piridin-2-ona **B** (4,69 g, 31,24 mmol) y HATU (14,85 g, 39,05 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A: y se inactivó lentamente con agua fría (300 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (15 g). El producto bruto resultante (15 g) se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200, 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar 2-((1r,4r)-4-((benciloxi)metil)ciclohexil)-N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida **9** (9 g, 14,28 mmol, 62,32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 555,48 $[M + H]^+$

Etapa 8:

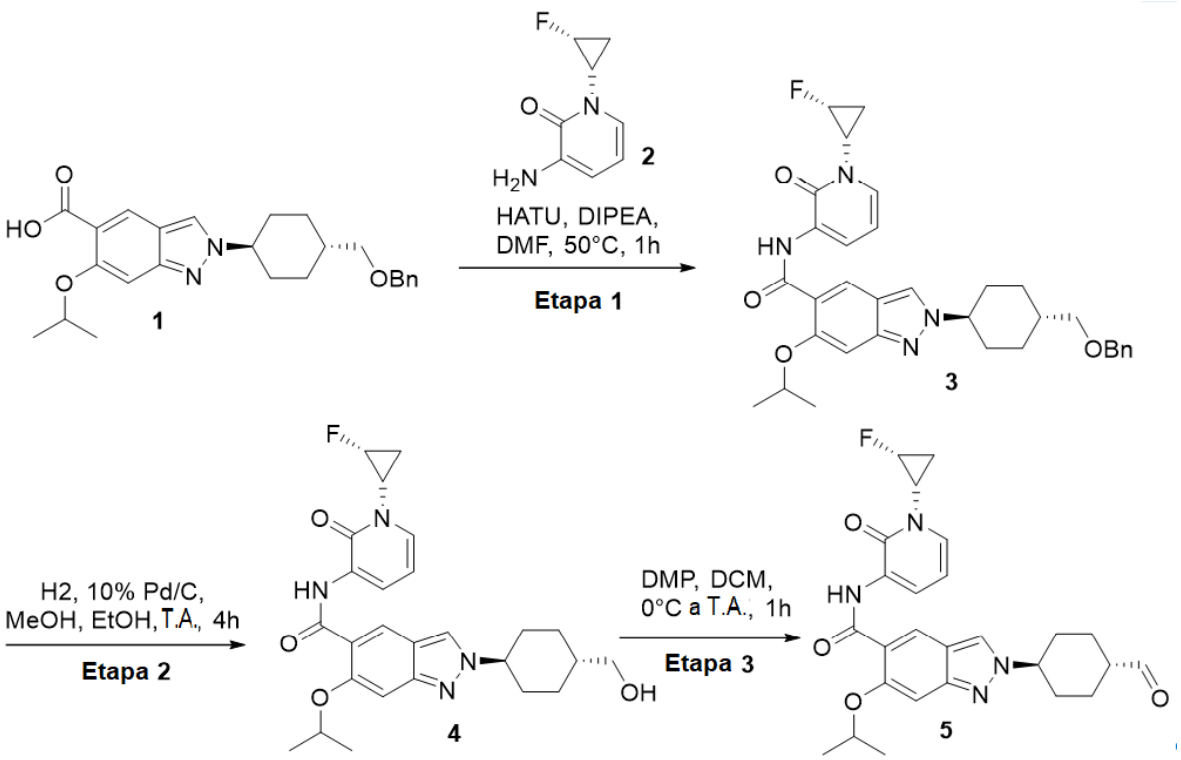
A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **9** (9 g, 16,23 mmol) en metanol (99,63 mL) y etanol (99,63 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 %, 50 % de base húmeda (9 g, 16,23 mmol) y ácido clorhídrico, solución

acuosa al 36 % p/p (591,60 mg, 16,23 mmol, 739,50 µL) la mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol al 10 % y DCM (500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (250 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (10 g). El compuesto en bruto (10 g) se suspendió en éter dietílico (500 mL), se agitó vigorosamente durante 1 hora y el sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **10** (6,8 g, 12,59 mmol, 77,58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 465,41 $[M + H]^+$

Etapa 9:

A una solución agitada de N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **10** (6,8 g, 14,64 mmol) en DCM (70 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (15,52 g, 36,59 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 28 °C durante 1 hora. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con DCM (500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (8 g). El producto bruto resultante se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200, 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil), la fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-(4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **11** (5 g, 6,16 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 463,36 $[M + H]^+$

Síntesis de N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4S)-4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico **1** (1 g, 2,37 mmol)) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (305,89 mg, 2,37 mmol, 412,25 µL) seguida de la adición de (1R)-3-amino-1-[(2S)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona **2** (801,46 mg, 2,84 mmol, sal de TFA) y HATU (899,92 mg, 2,37 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta T.A: y se inactivó lentamente con agua fría (150 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (1.5 g). El producto bruto resultante (1,5 g) se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200, 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil), las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-[(1R)-2-oxo-1-[(2S)-2-fluorociclopropil]-3-piridyl]indazol-5-carboxamida **3** (0,8 g, 377,18 µmol, 15,94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 573,55 $[M + H]^+$

Etapa 2:

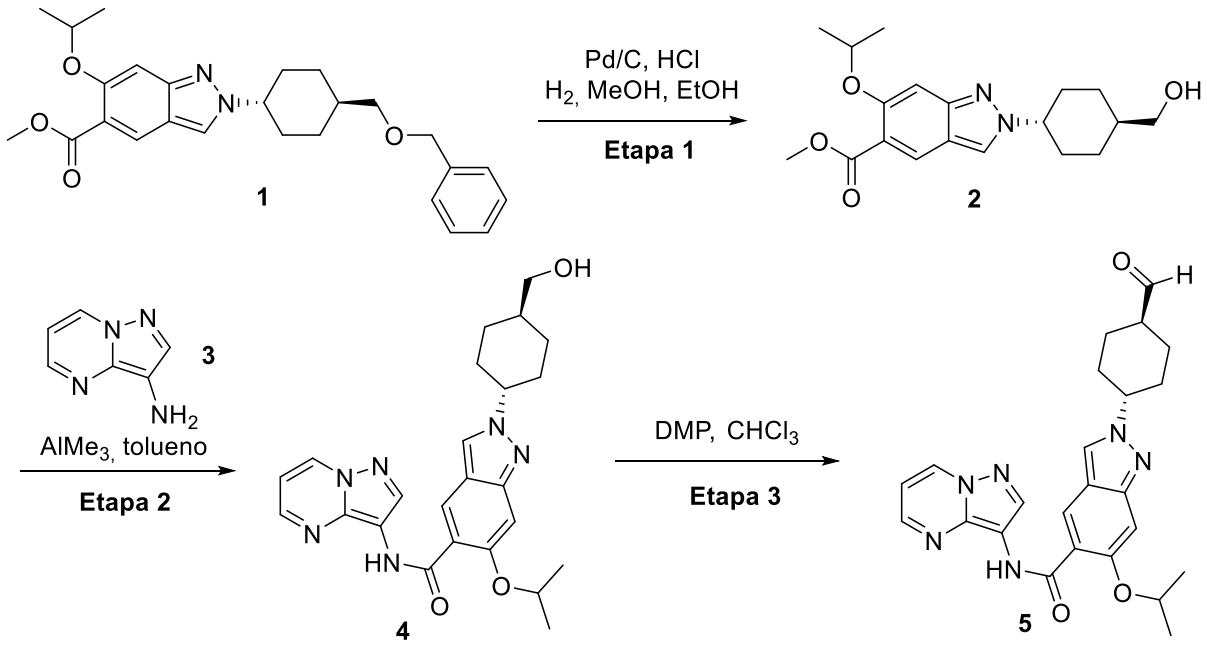
A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-[(1R)-2-oxo-1-[(2S)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]indazol-5-carboxamida **3** (0,8 g, 1,40 mmol) en metanol (4 mL) y etanol (4 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 %, 50 % de base húmeda (0,8 g). La reacción se agitó a 28 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras completarse, la mezcla de

reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (0,7 g). El compuesto en bruto (0.7 g) se suspendió en éter dietílico (10 mL), se agitó vigorosamente durante 10 minutos y el sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-[(1R)-2-oxo-1-[(2S)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]indazol-5-carboxamida **4** (0,4 g, 770,91 µmol, 55,18 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 483,41 $[M + H]^+$

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-[(1R)-2-oxo-1-[(2S)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]indazol-5-carboxamida **4** (3,5 g, 7,25 mmol) en DCM (35 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (7,69 g, 18,13 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 28 °C durante 1 hora. Tras completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con DCM (500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (4 g). El producto bruto resultante se purificó mediante gel de sílice (malla 100-200, 60 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil), la fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4S)-4-formilciclohexil)-6-isopropoxiy-2H-indazol-5-carboxamida **5** (2,3 g, 4,79 mmol, 65,99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 481,57 $[M + H]^+$

Síntesis de 2-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo **1** (500 mg, 1,15 mmol) en metanol (10 mL) y etanol (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono activado, 10 % en peso (500 mg, 1,15 mmol) y cloruro de hidrógeno (41,76 mg, 1,15 mmol, 0,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 4 horas. Posteriormente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un gel incoloro, que se disolvió con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ (100 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200) y 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo **2** (330 mg, 781,13 µmol, 68,20 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES^+): *m/z* 347,54$(M+H)^+$

Etapa 2:

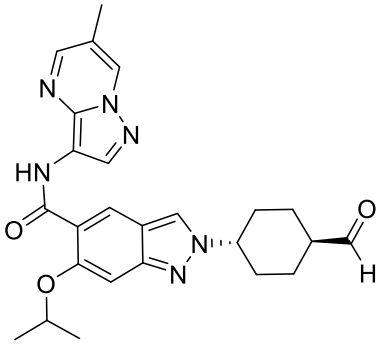
A una solución agitada de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo **2** (320 mg, 923,73 µmol) en tolueno (5 mL) se le añadió solución de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina **3** (185,86 mg, 1,39 mmol) y trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (66,59 mg, 923,73 µmol, 1 mL) a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó (gel de sílice, malla 100-200, y producto eluido con 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo-acetato de etilo) mediante cromatografía en columna para proporcionar 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida **4** (280 mg, 555,61 µmol, 60,15 % de rendimiento). LCMS (ES^+): *m/z* 449,66 $[M + H]^+$

Etapa 3:

A una solución de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida (270 mg, 601,98 µmol) y cloroformo (10 mL) se le añadió peryodinano de Dess–Martin (510,65 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 ×150 mL), la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida **5** (250 mg, 526,32 µmol, 87,43 % de rendimiento) como un aceite gomoso. LCMS (ES^+): *m/z* 447,64 $[M + H]^+$

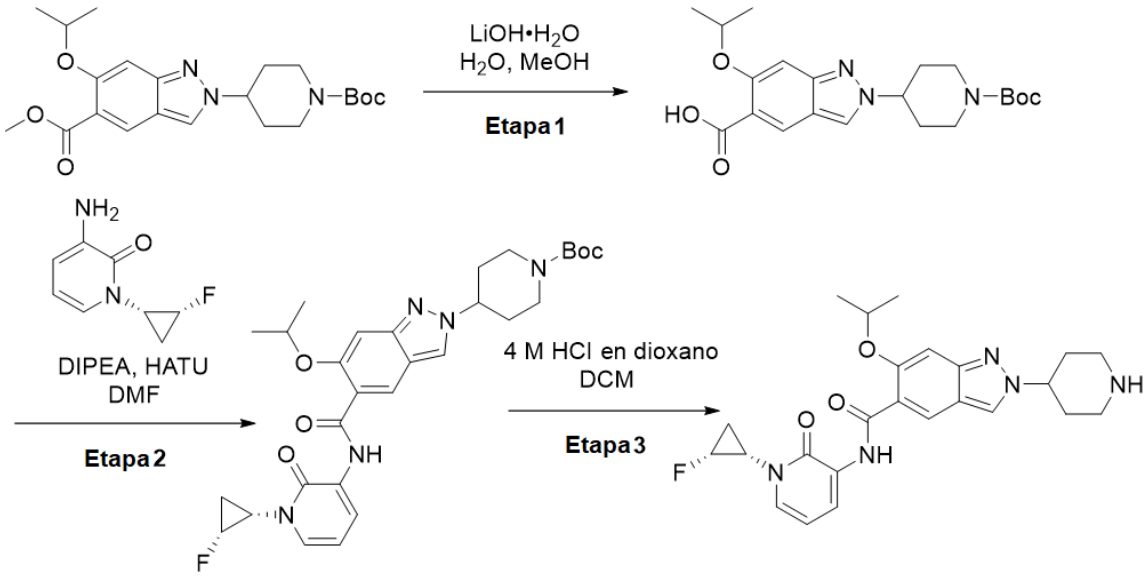
2-(4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)indazol-5-carb

oxamida



La síntesis fue idéntica a la de 2-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carbox amida, excepto porque se utilizó 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina en la etapa 2. LCMS (ES^+): *m/z* 461,59 $[M + H]^+$

Síntesis de N-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (20 g, 47,90 mmol) en agua (40 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado, 98 % (8,04 g, 191,62 mmol) en metanol (160 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al alto vacío y el residuo se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al alto vacío para proporcionar el producto bruto, que se trituró con éter dietílico para proporcionar

ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico (19 g, 46,53 mmol, 97,12 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 404,38 $[M + H]^+$

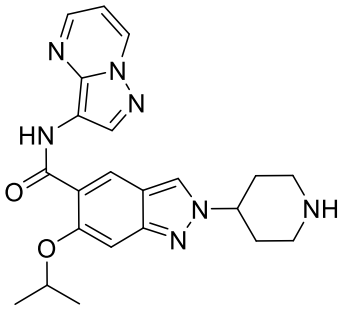
Etapa 2:

A una solución agitada de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico (5 g, 12,39 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió DIPEA (4,80 g, 37,18 mmol, 6,48 mL) seguida por 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona (2,54 g, 12,39 mmol, sal de HCl) y HATU (7,07 g, 18,59 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 × 3 mL). La capa orgánica combinada se separó, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 80 % de acetato de etilo en éter de petróleo como fase móvil) para proporcionar 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,8 g, 6,45 mmol, 52,06 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 554,78 $[M + H]^+$

Etapa 3:

A la solución agitada de 4-[5-[[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]carbamoil]-6-isopropoxi-indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 361,26 µmol) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 2 horas a 25 °C. Después del consumo del material de partida, el solvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto, que se trituró en éter dietílico (5 mL). La capa de éter dietílico se decantó y el producto se secó a presión reducida para proporcionar N-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida (0,18 g, 351,10 µmol, 97,19 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 454,47 $[M + H]^+$

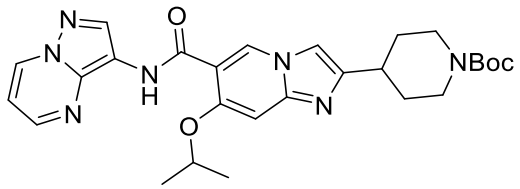
6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida



La síntesis fue idéntica a la de N-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxa

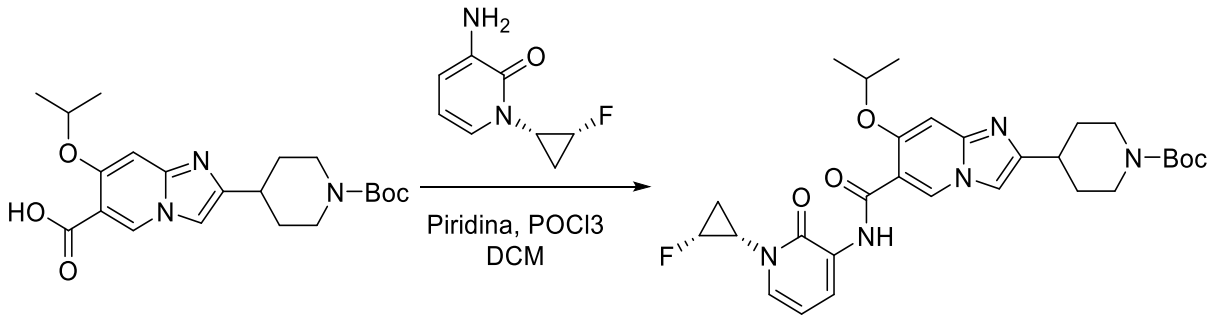
mida, excepto porque se utilizó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina en la etapa 2. LCMS (ES^+): *m/z* 421,39 $[M + H]^+$

4-[7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



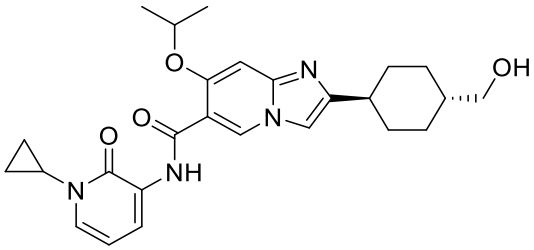
La síntesis fue idéntica a la del terc-butil 4-(7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato, excepto que se usó pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina en la etapa 2. LC-MS (ES^+): *m/z* 520,51 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-[7-isopropoxi-6-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



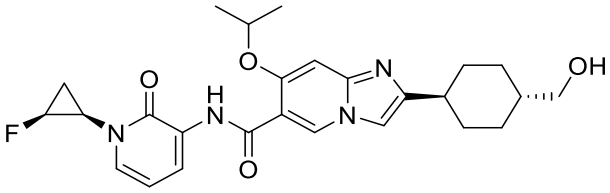
Una solución agitada de 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona (2 g, 9,77 mmol, sal de HCl), ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (4,34 g, 10,75 mmol) en DCM (60 mL) se enfrió hasta 0 °C antes de añadir piridina (19,33 g, 244,34 mmol, 19,76 mL) y tricloruro de fosforilo (4,50 g, 29,32 mmol, 2,74 mL) a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2-3 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-[7-isopropoxi-6-[[2-oxo-1-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 4,63 mmol, 47,36 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 554,48 $[M + H]^+$

N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



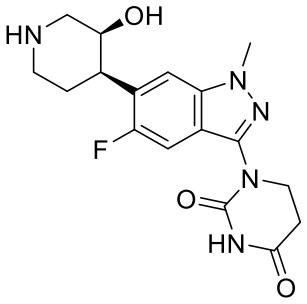
La síntesis fue idéntica a la de 6-(difluorometil)-N-[2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]piridin-2-carboxamida, excepto porque se utilizó 3-amino-1-ciclopropil-piridin-2-one en la etapa 4. LCMS (ES^+): *m/z* 465,43 $[M+H]^+$

2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



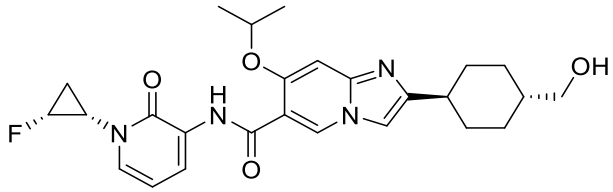
La síntesis fue idéntica a la de 6-(difluorometil)-N-[2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]piridina-2-carboxamida, excepto que se utilizó 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona en la etapa 4. LCMS (ES^+): *m/z* 483,68 $[M+H]^+$

1-[5-fluoro-1-metil-6-[(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidil]indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



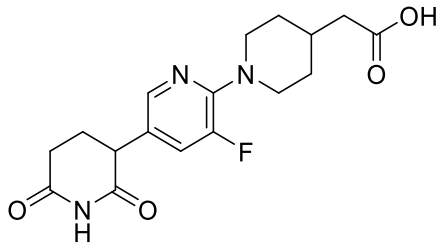
El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 1-(6-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona, excepto porque se usó 4-bromo-2,5-difluoro-benzonitrilo como material de partida. LCMS (ES^+): *m/z* 362,30 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,49 (d, J =4,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (s, 3H) 3,90 (t, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,11 (m, 4H) 2,77 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



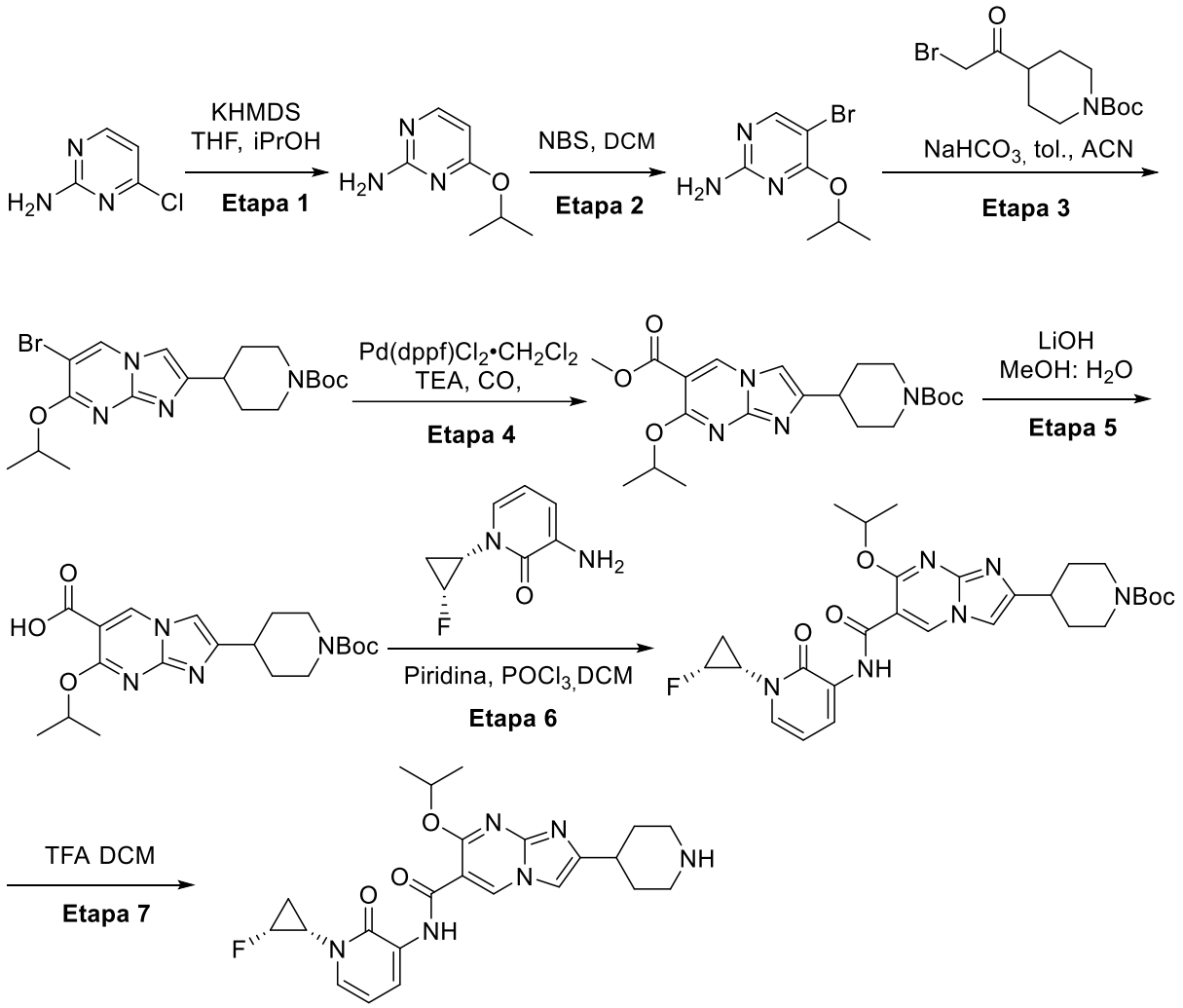
El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de 6-(difluorometil)-N-[2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]piridin-2-carboxamida, mediante el uso de 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona en lugar de 6-(difluorometil)piridin-2-amina en la etapa 4. LCMS (ES^+): *m/z* 483,48 $[M + H]^+$

Ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético



El compuesto se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis de ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]acético, excepto porque se usó 5-bromo-2,3-difluoro-piridina como material de partida. LCMS (ES^+): *m/z* 350,22 $[M + H]^+$

Síntesis de 7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-chloropirimidin-2-amina (70 g, 540,34 mmol) en THF se le añadió KHMDS en THF (1 M, 2,16 L) a 0 °C seguida de la adición de propan-2-ol (162,36 g, 2,70 mol, 206,83 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 8 horas. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (1 L) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-isopropoxipirimidin-2-amina (70 g, 411,28 mmol, 76,11 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-isopropoxipiridin-2-amina (70 g, 457 mol) en DCM (700 mL) se le añadió NBS (65 g, 365 mol) en partes mientras se mantenía la temperatura a < 5°C, La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (500 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

El producto bruto se trituró con DCM y éter de petróleo (1:5) para proporcionar 5-bromo-4-isopropoxi-pirimidin-2-amina (70 g, 274,48 mmol, 60,06 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 233,69 $[M + H]^+$

Etapa 3:

Una solución agitada de 5-bromo-4-isopropoxi-pirimidin-2-amina (15 g, 64,63 mmol) y 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (39,58 g, 129,27 mmol) en etanol (140 mL) se purgó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó en una bomba de acero a 60 ºC durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar 4-(6-bromo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 g, 35,69 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 439,22 $[M + H]^+$

Etapa 4:

Una solución agitada de 4-(6-bromo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a] pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16 g, 36,42 mmol) en MeOH (160 mL) en un autoclave se purgó con gas N_2 durante 10 minutos seguido por la adición de $Pd(dppf)Cl_2$ (2,66 g, 3,64 mmol), acetato de sodio anhidro (5,97 g, 72,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC bajo gas CO (300 psi) durante 36 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200) y 30 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a] pirimidin-6-carboxilato de metilo (8 g, 17,59 mmol, 48,29 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 419,64 $[M + H]^+$

Etapa 5:

Una solución agitada de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a] pirimidin-6-carboxilato de metilo (5 g, 11,95 mmol) en una mezcla de metanol (25 mL), THF (40 mL) y agua (25 mL) se enfrió hasta 0 ºC, seguida por la adición de hidróxido de litio monohidratado (2,51 g, 59,74 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó con solución de ácido cítrico para proporcionar un precipitado, que se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6- carboxílico (4 g, 8,60 mmol, 72,01 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 405,33 [M

+ H] $^{+}$

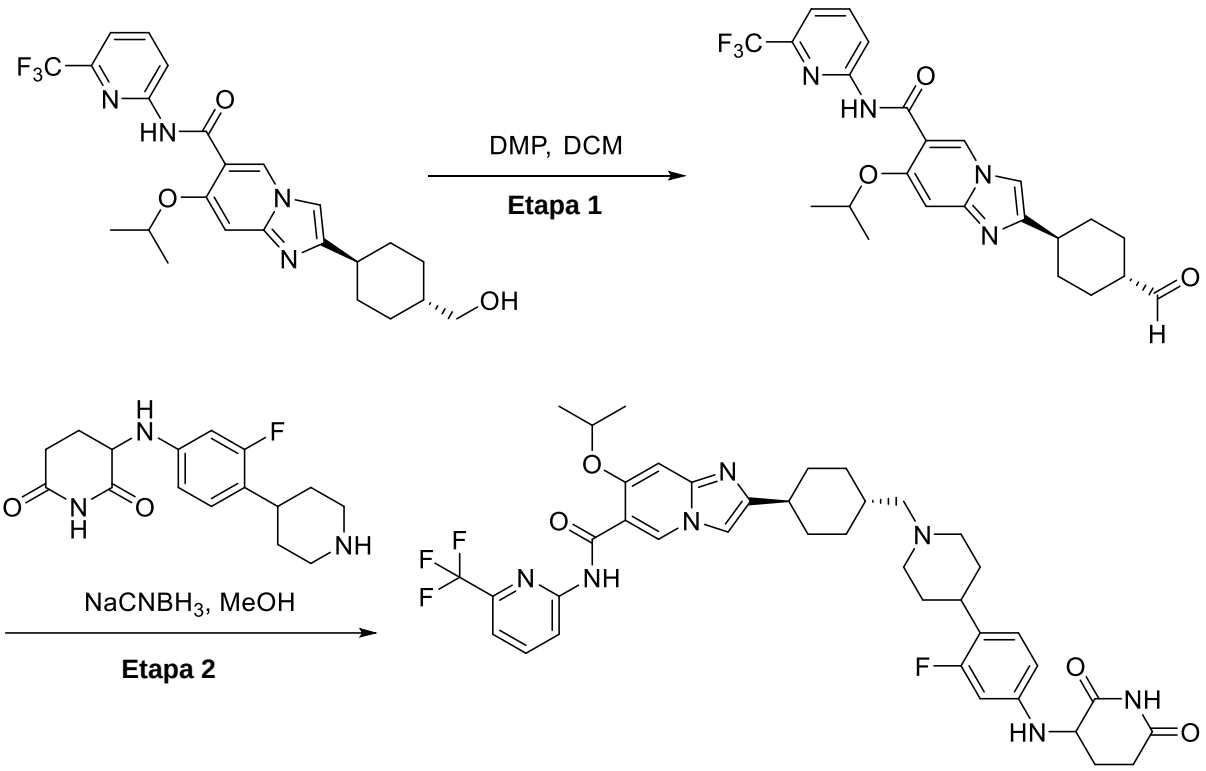
Etapa 6:

A una solución agitada de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilic ácido (2 g, 4,94 mmol) ,3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona (1,62 g, 7,91 mmol, sal de HCl) en DCM (19,43 mL) se le añadió piridina (9,78 g, 123,62 mmol, 10,00 mL) y se agitó durante 5 minutos. Entonces, se añadió cloruro de fosforilo (2,27 g, 14,83 mmol, 1,39 mL) a 0 ºC y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 2). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[7-isopropoxi-6-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,43 mmol, 69,28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^{+}): *m/z* 555,58 [M + H] $^{+}$

Etapa 7:

A una solución agitada de 4-[7-isopropoxi-6-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,61 mmol) en DCM (19,94 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (411,17 mg, 3,61 mmol, 277,82 µL) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar 7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (1,9 g, 3,24 mmol, 89,90 % de rendimiento, sal de TFA). LCMS (ES^{+}): *m/z* 455,34 [M + H] $^{+}$

Ejemplo 1 Síntesis de 2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N -[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

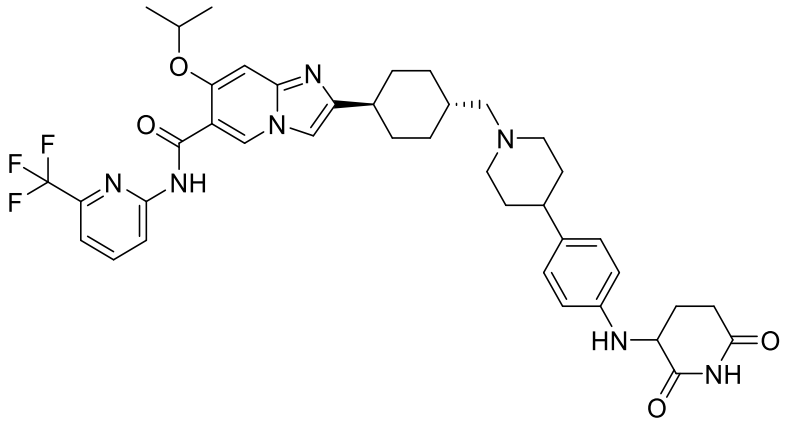
A una solución agitada de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (1,50 g, 3,15 mmol) en DCM (50 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (4,01 g, 9,44 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 3 horas más. La evolución de la reacción se controló mediante LCMS/TLC. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturada fría y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir 2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,6 g, 1,10 mmol, 34,95 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 475,41 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,07 g, 147,53 µmol) y sal de TFA de 3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (74,24 mg, 177,04 µmol) en metanol (3 mL), se añadió trietilamina (14,93 mg, 147,53 µmol, 20,56 µl). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió ácido acético catalítico (2,21 mg, 36,88 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (18,54 mg, 295,06 µmol). La

reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta el consumo completo del material de partida como se evidenció por TLC. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante el uso de HPLC preparativa. Luego, las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida y se liofilizaron para producir sal de ácido fórmico de 2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (22 mg, 25,23 µmol, 17,10 % de rendimiento). ^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,44 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 5,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,64 (m, 5H), 1,44 (m, 6H), 1,04 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 302,33 [M+H]$^+$.

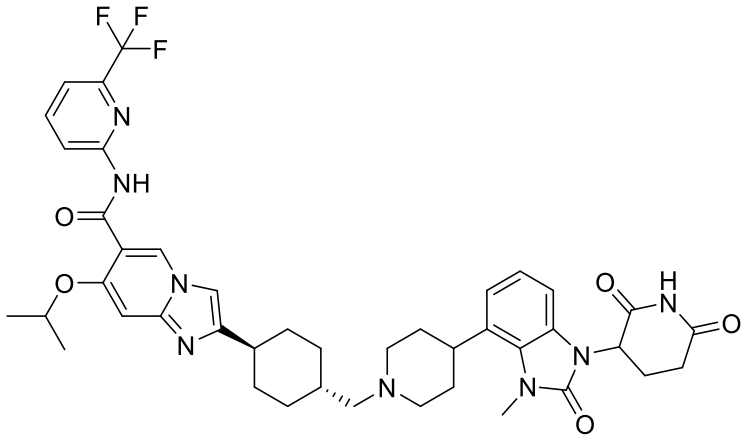
Ejemplo 2. El compuesto del Ejemplo 2 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil) -2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,62-6,53 (t, *J* = 17,7 Hz, 2H), 5,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,30 (t, *J* = 21,8 Hz, 1H), 2,24 (t, *J* = 21,8 Hz, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,87 (m, Hz, 3H), 1,66 (m, 5H), 1,44 (m, 7H), 1,04 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 746,38 [M+H]$^+$.

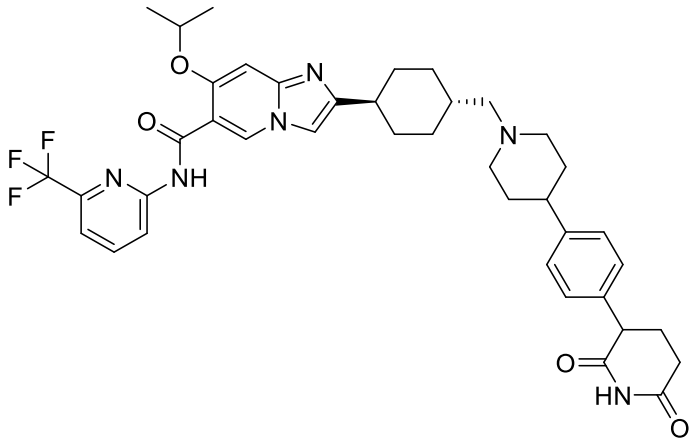
Ejemplo 3. El compuesto del ejemplo 3 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7 - isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,46 (m, 4H), 8,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H) 7,05 (m, 3H), 5,37 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,98 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,08-2,07 (m, 2H) 2,00 (m, 7H), 1,77 (m, 4H), 1,44 (m, 8H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 801,41 [M+H]$^+$.

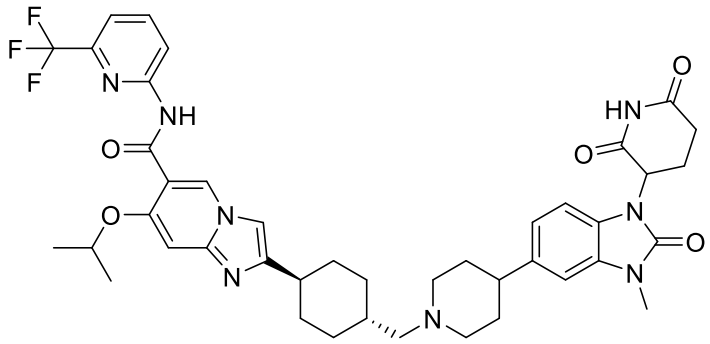
Ejemplo 4 El compuesto del ejemplo 4 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorom etil)-2- piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,32-7,10 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,03 (m, 7H), 2,13-2,03 (m, 14H), 1,47 (m, 7H), 1,22 (m, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 729,16 [M+H]$^+$.

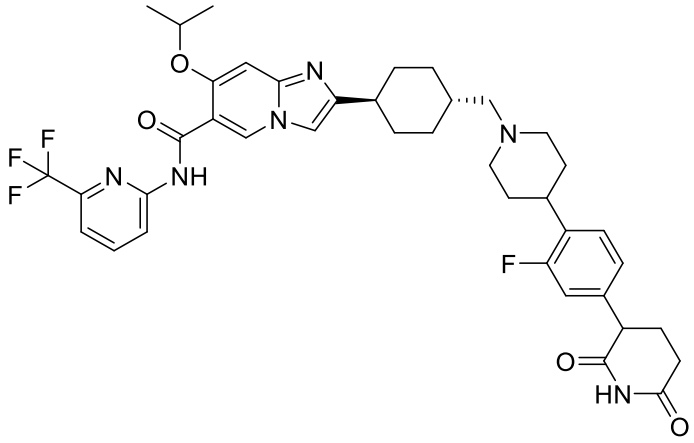
Ejemplo 5 El compuesto del ejemplo 5 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7 - isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (s,1H) 7,05 (t, J = 26,4 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,93-2,64 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,32-2,00 (m, 7H), 1,90-1,79 (m, 1H) 1,44-1,43 (m, 8H), 1,23 -1,19 (m, 5H), 0,86-0,84 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 801,12 [M+H]$^+$.

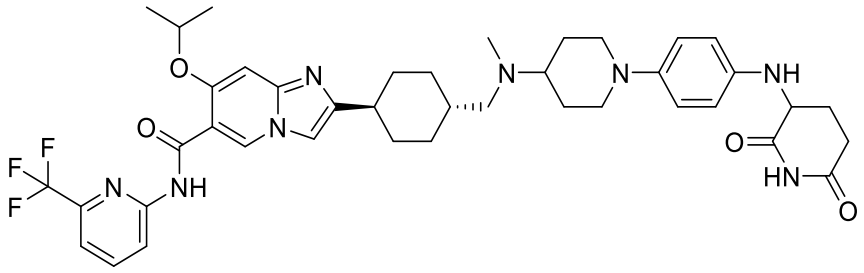
Ejemplo 6 El compuesto del ejemplo 6 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,86 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 5H), 2,67 (d, J = 45,4 Hz, 1H), 2,08 (m, 11H), 1,53 (m, 8H), 1,38 (m, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 749,32 [M+H]$^+$.

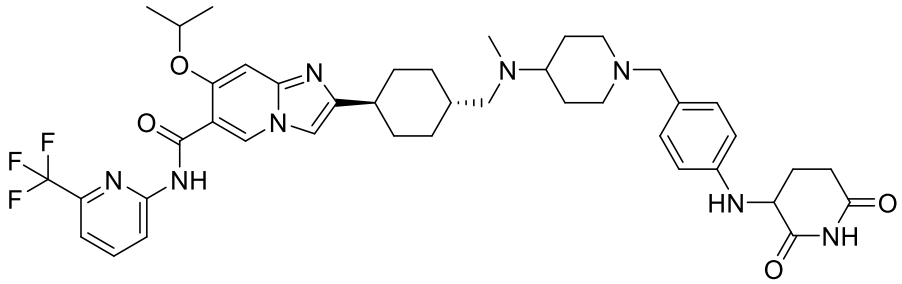
Ejemplo 7 El compuesto del ejemplo 7 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N- [6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,61 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 9,11 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (q, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,10 (m, 10H), 6,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,96 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,62- 3,57 (m, 4H), 3,10 (t, *J* = 27,7 Hz, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 1,92 (m, 6H), 1,44 (m, 7H), 1,25- 0,85 (m, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 775,37 [M+H]$^+$.

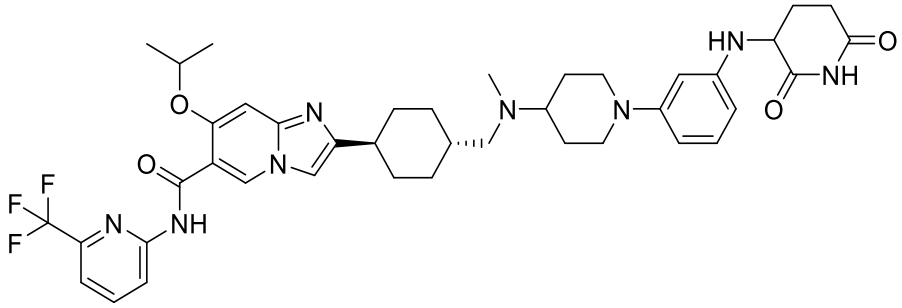
Ejemplo 8 El compuesto del ejemplo 8 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi -N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 23,1 Hz, 1H), 7,10 (m, *J* = 25,5 Hz, 7H), 6,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,79 (q, *J* = 44,3 Hz, 4H), 2,06 (m, 16H), 1,45 (m, 11H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 789,19 [M+H]$^+$.

Ejemplo 9 El compuesto del ejemplo 9 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1

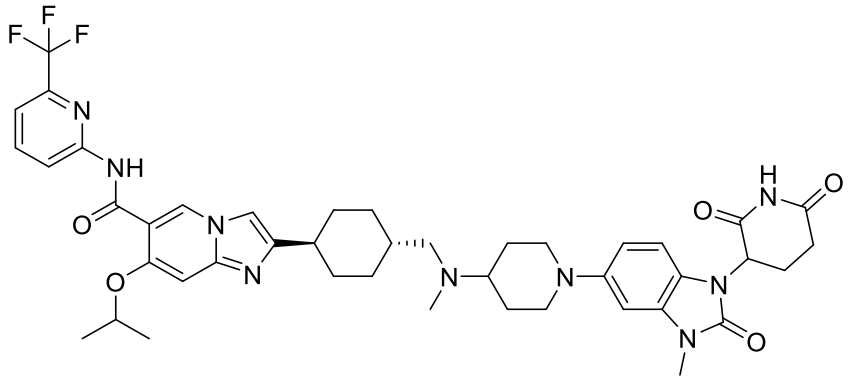


2-[4-[[[1-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopro

poxi-N- [6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 3H), 5,60 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,50 (m, 5H), 2,32 (m, 1H) 2,21 (m, 5H), 2,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,89 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,43 (m, 8H), 1,00-0,84 (m, 4H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 775,20 [M+H]$^+$.

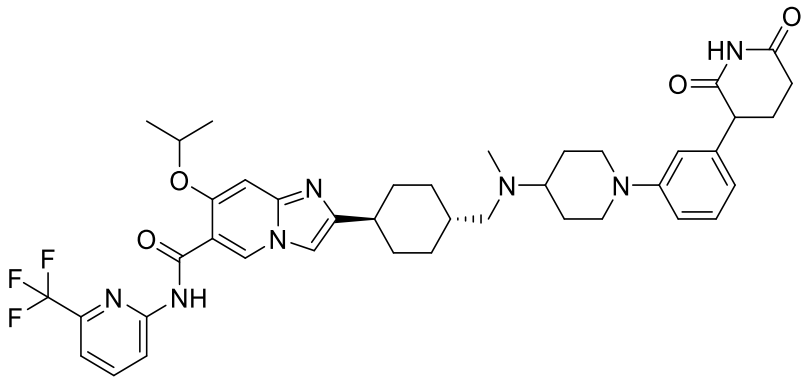
Ejemplo 10 El compuesto del ejemplo 10 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]-metil-amino]metilo]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,41 (t, *J* = 21,5 Hz, 1H), 8,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 34,5 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,25 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,15 (m, 3H), 2,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,54 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,561,61 (m, 8H), 1,38-1,44 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 830,14 [M+H]$^+$.

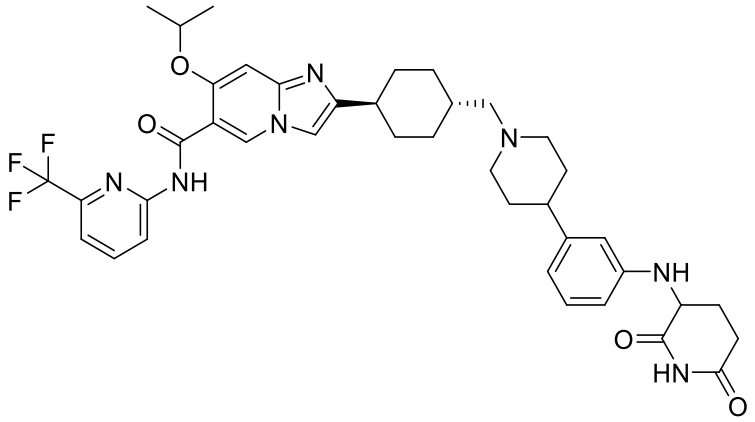
Ejemplo 11. El compuesto del ejemplo 11 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6- (trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 10,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 7,14 (q, J = 11,0 Hz, 2H), 6,84 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,50 (m, 9H), 1,97 (m, 12H), 1,51 (m, 8H), 1,44 (m, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 760,16 $[M+H]^+$.

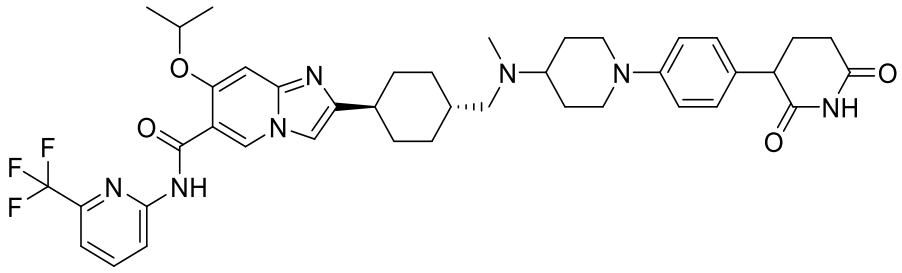
Ejemplo 12. El compuesto del ejemplo 12 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifl uorometil) -2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 7,13-6,44 (m, 7H), 5,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,96 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,80 (m, 8H), 1,75-1,43 (m, 5H), 1,02 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 746, 17 $[M+H]^+$.

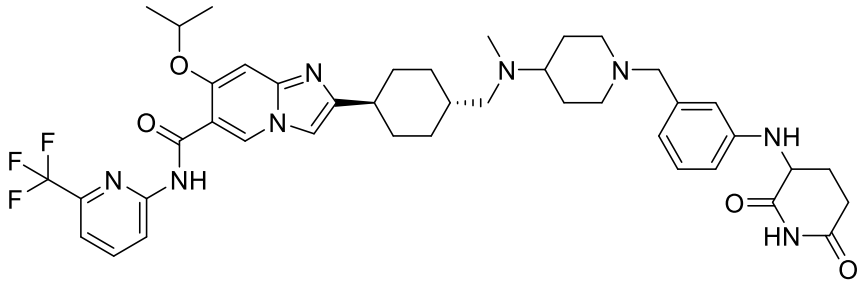
Ejemplo 13. El compuesto del ejemplo 13 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[6- (trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,76 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,52 (s, 5H), 4,95 (m, 1H), 3,72 (q, J = 5,3 Hz, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,36 (q, J = 10,1 Hz, 3H), 1,97 (m, J = 10,4 Hz, 4H), 1,56 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 8H), 1,04 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 0,09 (s, 2H). LC-MS (ES$^+$): m/z 760,16 $[M+H]^+$.

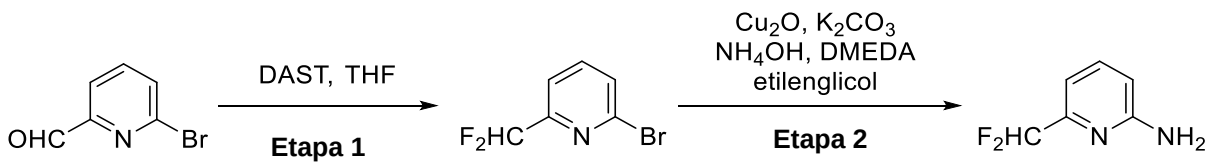
Ejemplo 14 El compuesto del ejemplo 14 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 1



2-[4-[[[1-[[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi -N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,72 (t, J = 13,6 Hz, 3H), 6,11 (s, 1H), 4,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,97 (s, 5H), 2,75 (m, 6H), 2,10 (m, 7H), 1,94 (m, 8H), 1,38 (d, J = 17,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 36,1 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 789,15 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(difluorometil)piridin-2-amina



Etapa 1:

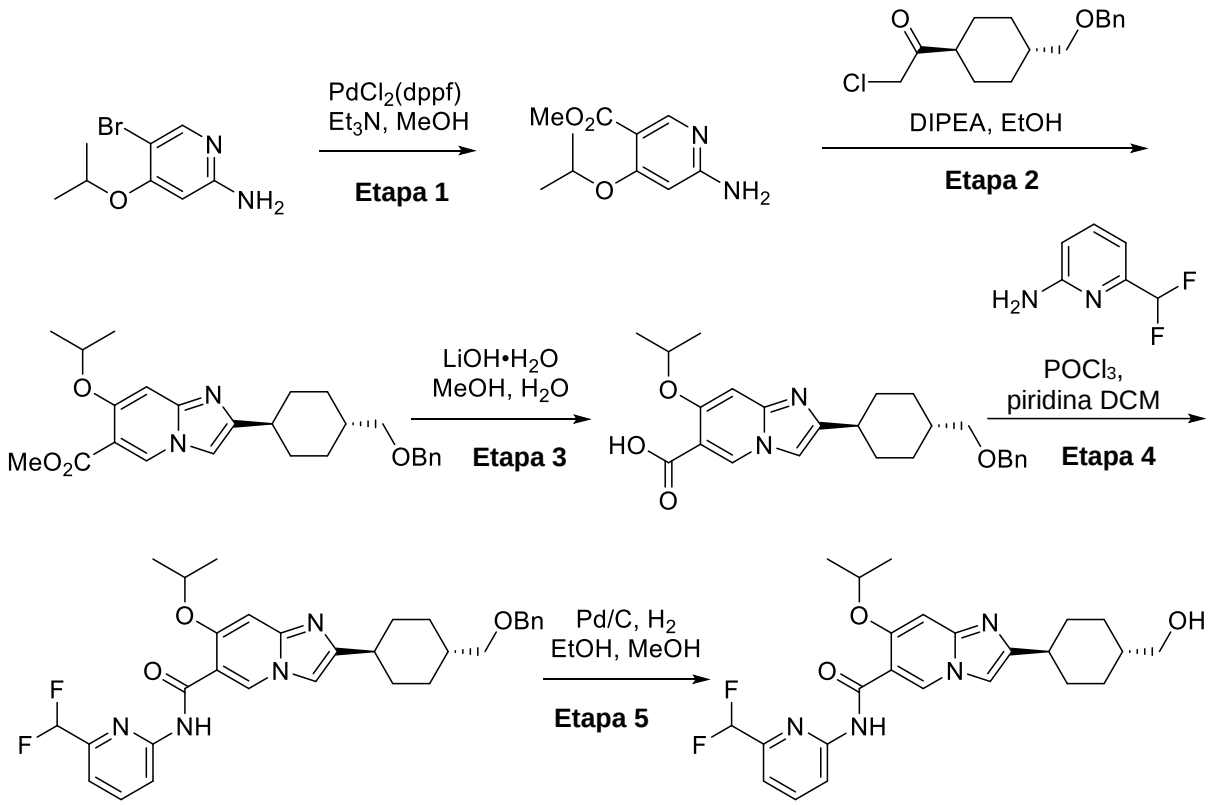
A una solución agitada de 6-bromopiridin-2-carbaldehído (25 g, 134,40 mmol) en DCM

(500 mL) se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (36,60 g, 227,06 mmol, 30 mL) a 0 °C durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LCMS y TLC. Al finalizar, la reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ (2 × 250 mL) y se extrajo con DCM (3 × 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 30-100 % en éter de petróleo) para producir 2-bromo-6-(difluorometil)piridina (11,0 g, 51,83 mmol, 38,56 % de rendimiento) como un líquido gomoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,71 (t, *J* = 7,73 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,54 Hz, 2H), 6,59 (t, *J* = 55,11 Hz, 1H).

Etapa 2:

A una solución agitada de 2-bromo-6-(difluorometil)piridina (12,0 g, 57,69 mmol, 7,06 mL) en etilenglicol (150 mL) se añadió óxido de cobre (I) (0,620 g, 4,33 mmol), carbonato de potasio, anhidro, 99 % (0,750 g, 5,43 mmol) y 1,1-dimetiletilendiamina (5,09 g, 57,69 mmol). A continuación, se añadió gota a gota amoníaco acuoso (57,69 mmol, 120 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas y la evolución de la reacción se controló mediante LC-MS y TLC. Al completarse, la reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 × 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 30-100 % en éter de petróleo) para producir 6-(difluorometil)piridin-2-amina (7,2 g, 48,96 mmol, 84,86 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 145,20 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-(difluorometil)-N-[2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il] piridin-2-carboxamida



Etapa 1:

En atmósfera de N_2, se cargó una bomba a presión con 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (20 g, 86,55 mmol), trietilamina (72,60 g, 717,46 mmol, 100 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ (6,33 g, 8,65 mmol) en metanol (400 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 15 minutos, antes de sellar la bomba de presión con monóxido de carbono (600 Psi). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 36 horas y la evolución de la reacción se controló mediante TLC y LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite con acetato de etilo (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-40 % en éter de petróleo) para producir 6-amino-4-isopropoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (7,2 g, 32,36 mmol, 37,39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 211,46 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, una solución de 6-amino-4-isopropoxi-piridin-3-carboxilato de metilo (20 g, 95,13 mmol), 1-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-2-cloroetanona (46,13 g, 164,30 mmol) y DIPEA (35,62 g, 275,58 mmol, 48,00 mL) se calentó a 95 °C con agitación durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LCMS/TLC. Después de la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo) para producir

2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (15 g, 31,96 mmol, 33,59 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ES^+): *m/z* 437,52 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (0,05 g, 114,54 µmol) en agua (999,35 µL) metanol (3 mL) enfriado de 0-5 °C, se añadió hidróxido de litio monohidrato, 98 % (4,81 mg, 114,54 µmol, 3,18 µL) a 5 °C y se agitó durante 4 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se concentró y el compuesto bruto se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo (150 mL x 2). La capa acuosa se acidificó con HCL 2N a pH = 5-6 y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (500 mL x 2). A continuación, la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (0,05 g, 108,75 µmol, 94,95 % de rendimiento). LC-MS (ES^+): *m/z* 423,49 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

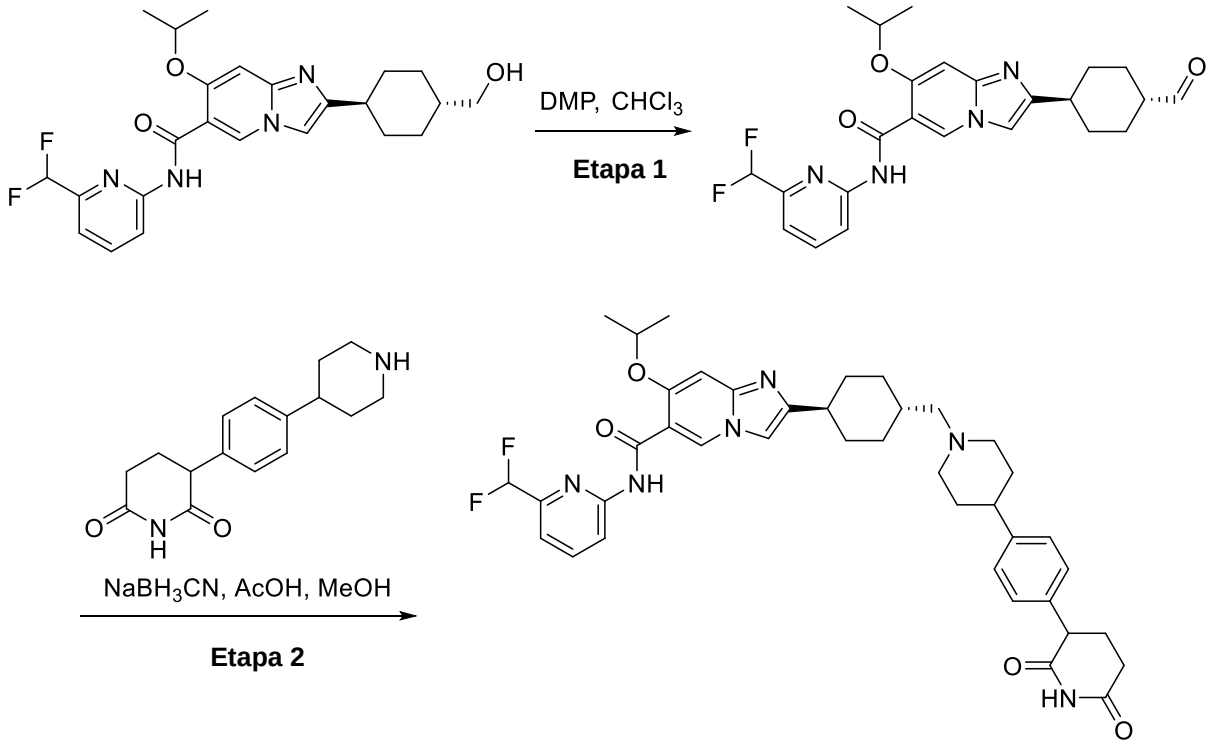
A una solución agitada de ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (3,5 g, 8,28 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (1,2 g, 8,33 mmol) en DCM (100 mL) se añadió gota a gota piridina (11,74 g, 148,37 mmol, 12 mL) a 0 °C y seguido de oxicloruro de fósforo (3,81 g, 24,85 mmol, 1,8 mL) y la reacción se agitó durante 4 horas a 15 °C. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución de salmuera y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-N-[6-(difluorometil)- 2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (2,5 g, 4,47 mmol, 53,91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 547,26 $[M-H]^-$.

Etapa 5:

Una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (3,00 g, 5,47 mmol) en etanol (50 mL) y metanol (50 mL) se purgó con hidrógeno gaseoso seguido de la adición de paladio, 10 % sobre carbón, tipo 487, seco (1,57 g, 14,76 mmol) y HCl concentrado (191,39 mg, 5,47 mmol, 1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 5 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Una vez completada la reacción, la

mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (50 mL x 2) y la capa orgánica se concentró. El compuesto bruto se disolvió en solución saturada de bicarbonato y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el producto N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (2 g, 3,97 mmol, 72,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^-): *m/z* 457,26 $[M-H]^-$.

Ejemplo 15 Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexilo]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

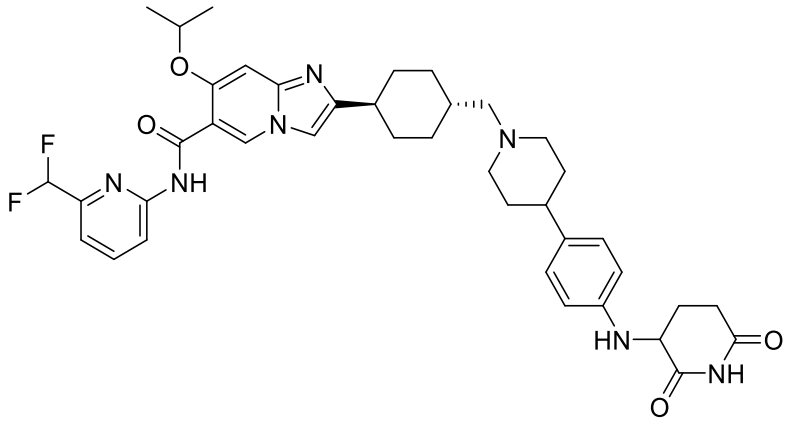
A una solución agitada de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (1 g, 2,18 mmol) en cloroformo (25 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (1,5 g, 3,54 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 4 horas más. La evolución de la reacción se controló por LCMS/ TLC. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturada fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío* para producir el producto

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-(4 -formilciclohexil)-7 -isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbo xamida (0,8 g, 1,54 mmol, 70,71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 457,47 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carbox amida (80,00 mg, 175,25 µmol), sal de TFA de 3-[4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (47,73 mg, 123,53 µmol) en metanol (3 mL) se añadió ácido acético (1,05 mg, 17,53 µmol, 1,00 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (22,03 mg, 350,51 µmol) y se agitó durante 16 horas. La evolución de la reacción se controló mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar sal de TFA de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil] ciclohexil]-7 -isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (26 mg, 29,88 µmol, 17,05 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,99 (q, *J* = 23,3 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,84 (q, *J* = 5,5 Hz, 3H), 3,63 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,82 (m, 7H), 2,52 (mz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,22 (m, 3H), 0,85 (m, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 713,43 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16 El compuesto del ejemplo 16 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

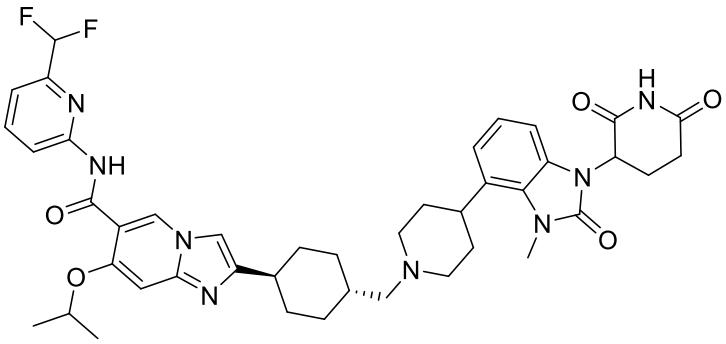


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]cicl ohexilo]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,01 (q, *J* = 26,6 Hz, 3H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,28 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,02

(s, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,11 (m, 3H), 1,92 (m, 8H), 1,47 (m, 8H), 1,21 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 728,39 $[M+H]^+$.

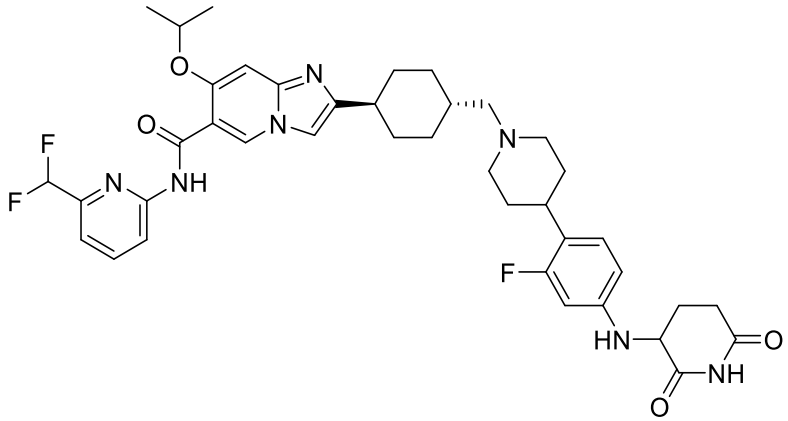
Ejemplo 17 El compuesto del ejemplo 17 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4- il] -1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (q, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (q, *J* = 6,4 Hz, 3H), 6,82 (d, *J* = 54,9 Hz, 1H), 5,37 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 3H), 2,19 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,99 (m, 7H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (s, 1H), 1,45 (m, 8H), 1,28 (m, 1H), 1,04 (m, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 783,39 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18 El compuesto del ejemplo 18 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

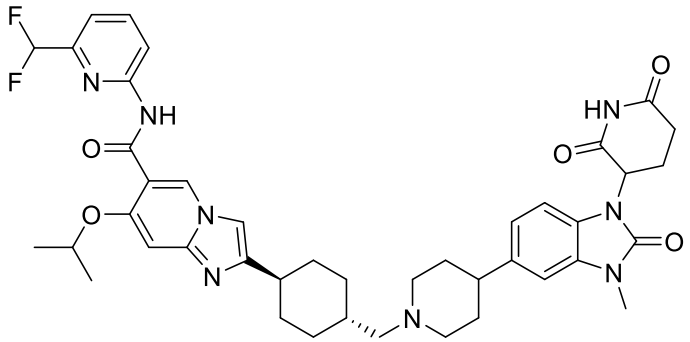


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1- piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21-6,77 (m, 3H), 6,49 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,0 (m, 8H), 2,86 (m, 11H), 2,01 (m, 8H), 1,34 (m, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 746,41 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19 El compuesto del ejemplo 19 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis

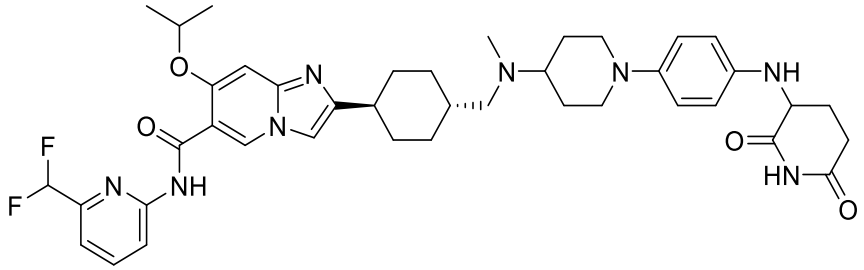
del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5- il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20-6,76 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,39 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,63 (d, *J* = 4,1 Hz, 6H), 2,88 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,03-2,11 (m, 11H), 1,94 (m, 1H), 1,47 (m, 8H), 1,21 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 783,26 [M+H]$^+$.

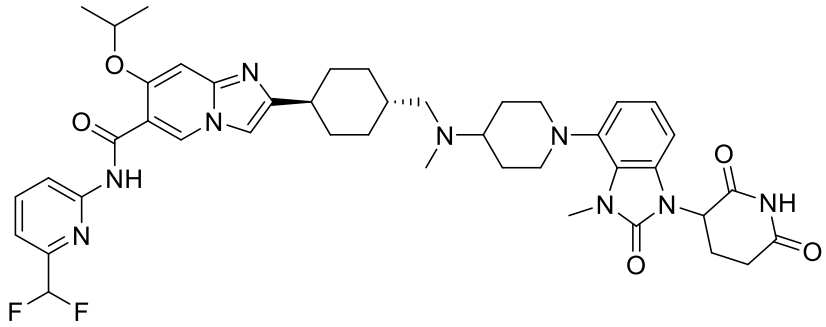
Ejemplo 20 El compuesto del ejemplo 20 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-metilo - amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 32,4 Hz, 1H), 6,29-6,77 (q, *J* = 30,4 Hz, 4H), 6,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,75 (m, 5H), 2,09 (m, 5H), 1,86 (m, 5H), 1,41-1,48 (m, 9H), 1,24-1,27 (m, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 757,18 [M+H]$^+$.

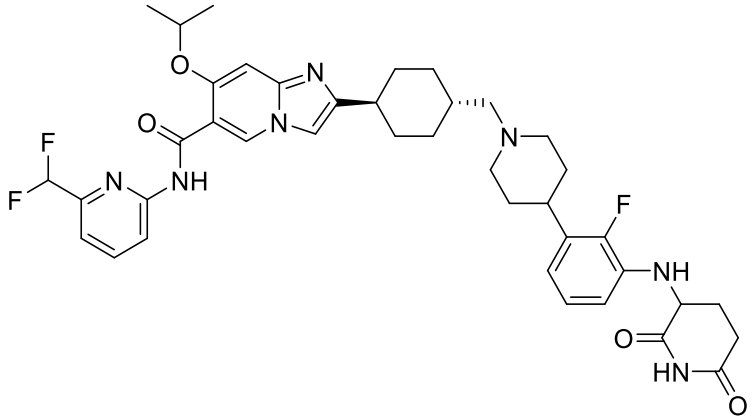
Ejemplo 21 El compuesto del ejemplo 21 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4 -il]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07-6,76 (m, 5H), 5,36 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 2,50-2,95 (m, 8H), 2,11-2,32 (m, 10H), 2,01 (m, 8H), 1,38 (m, 3H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 812,12 [M+H]$^+$.

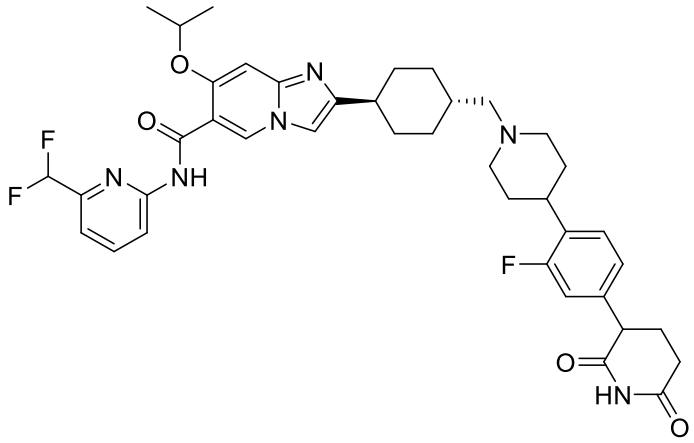
Ejemplo 22 El compuesto del ejemplo 22 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1- piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,96 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 27,2 Hz, 1H), 2,59 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,89 (m, 8H), 1,64 (m, 5H), 1,45 (m, 8H), 1,02 (d, J = 10,9 Hz, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 746,13 [M+H]$^+$.

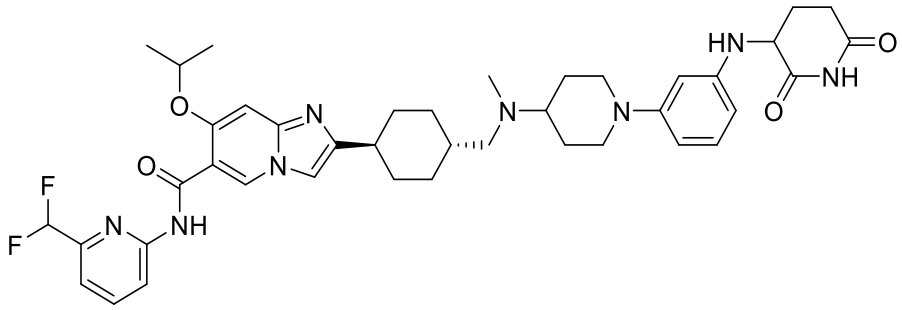
Ejemplo 23 El compuesto del ejemplo 23 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metilo]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 20,4 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 20,4 Hz, 3H), 8,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, J = 54,9 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 2,64 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,99 (m, 6H), 1,73 (m, 6H), 1,45 (m, 8H), 1,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 0,31 (t, J = 88,5 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 731,26 [M+H]$^+$.

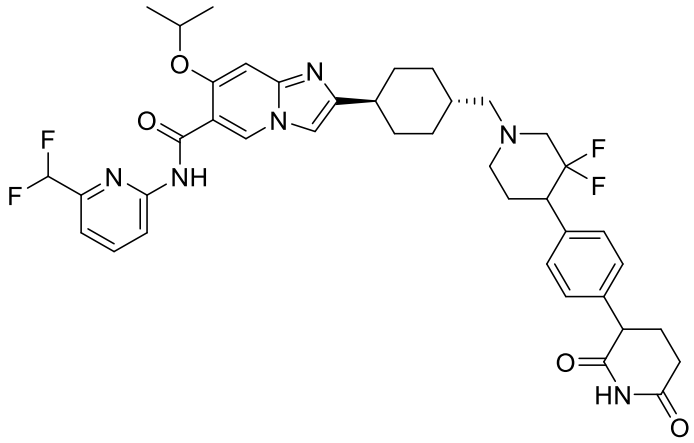
Ejemplo 24 El compuesto del ejemplo 24 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-piperidil]-metilo-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 27,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 27,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,10-6,26 (m, 3H), 5,60 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 1,90-2,08 (m, 5H), 1,86 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,0-1,48 (m, 12H), 0,99 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 757,22 [M+H]$^+$.

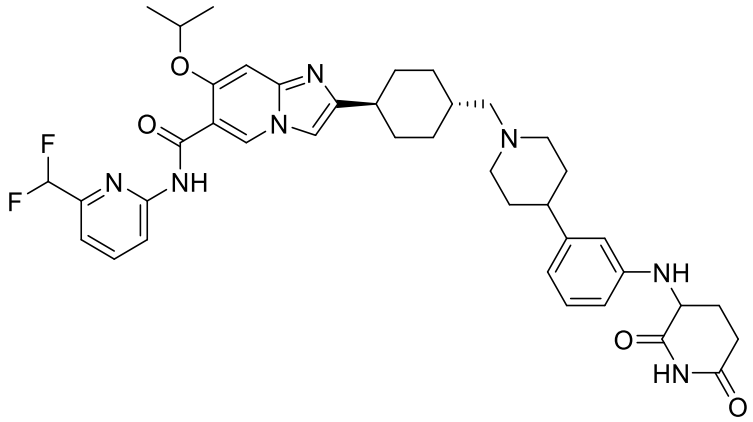
Ejemplo 25 El compuesto del ejemplo 25 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 33,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 18,9 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,84 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,31-2,62 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (m, 7H), 1,85 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,49 (m, 8H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 1H),1,11 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 749,16 [M+H]$^+$.

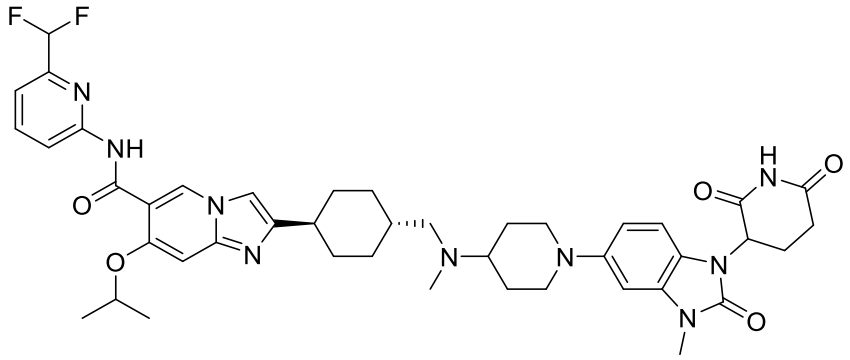
Ejemplo 26 El compuesto del ejemplo 26 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexilo]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (d, J = 36,7 Hz, 1H), 10,76 (d, J = 36,7 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 4,96 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,31-2,80 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,08 (m, 5H), 1,91 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,45 (m, 9H), 1,35(m, 1H) (1,09 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 728,20 [M+H]$^+$.

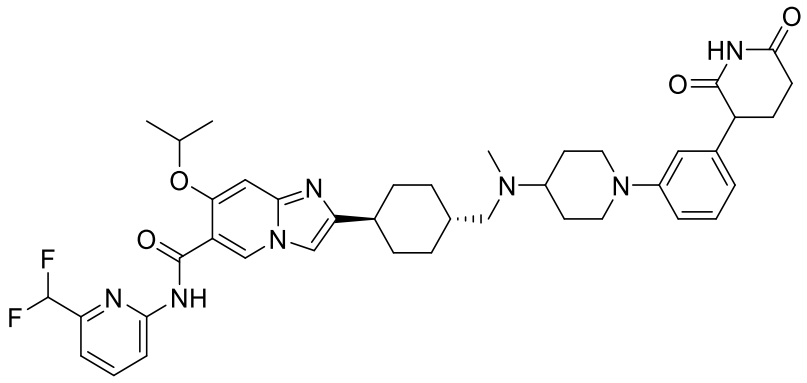
Ejemplo 27 El compuesto del ejemplo 27 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5 -il]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 34,2 Hz, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,64 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 11,5 Hz, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 7H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (q, *J* = 26,7 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,44 (m, 8H), 1,00 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 812,32 [M+H]$^+$.

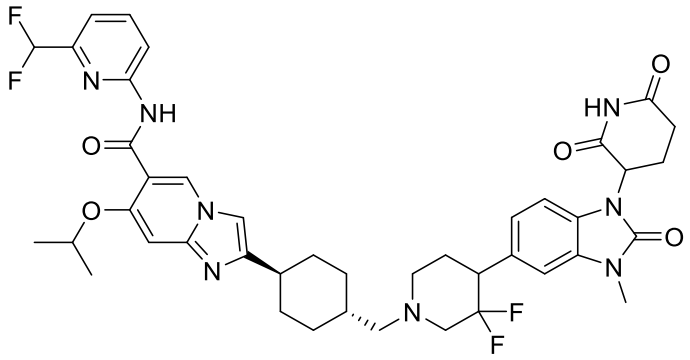
Ejemplo 28 El compuesto del ejemplo 28 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-metil-amino] metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (q, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 7,12 (m, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,86 (m, *J* = 13,0 Hz, 1H), 6,59 (q, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,80 (m, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,95 (t, *J* = 10,5 Hz, 5H), 2,71 (m, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,11 (m, 7H), 1,82 (m, 5H), 1,43 (m, 8H), 1,22 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 742,18 [M+H]$^+$.

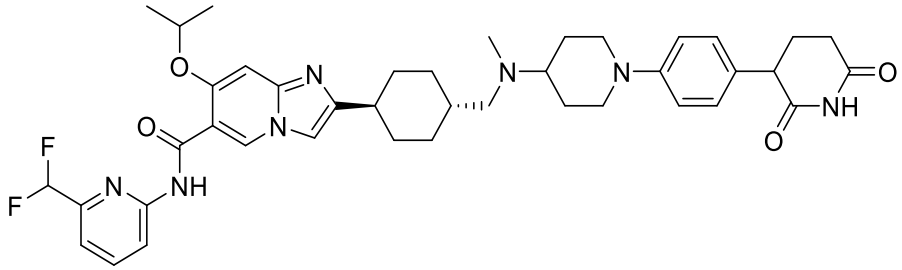
Ejemplo 29 El compuesto del ejemplo 29 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5- il]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 31,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 54,9 Hz, 2H), 6,61 (s, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,36 (q, = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (m 1H), 2,90 (m, 6H), 2,66 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,05 (m, 7H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,45 (m, 8H), 1,06 (s, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 819,10 [M+H]$^+$.

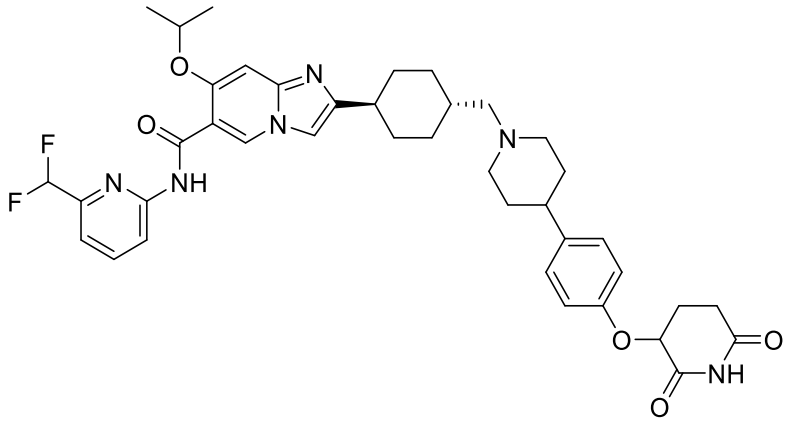
Ejemplo 30 El compuesto del ejemplo 30 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-4-piperidil]-metil-amino] metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (t, *J* = 19,0 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 28,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13-6,75 (m, 6H), 6,5 (s, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,59-2,32 (m, 4H), 2,06 (m, 9H), 1,89 (m, 4H), 1,60 (m, 8H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 0,53 (s, 1H), 0,31 (s, 1H), 0,09 (s, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 742,18 [M+H]$^+$.

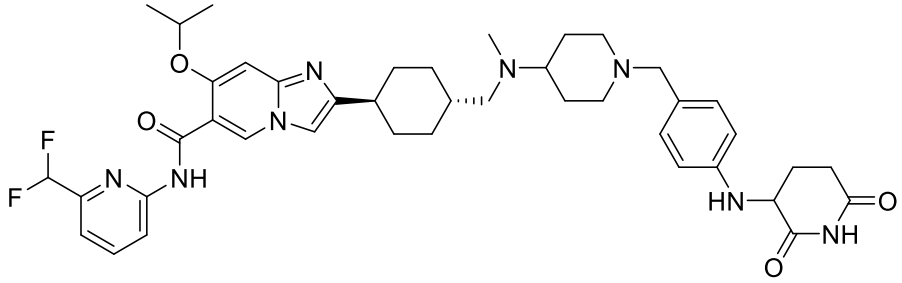
Ejemplo 31 El compuesto del ejemplo 31 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexilo]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (q, *J* = 19,4 Hz, 3H), 6,85 (q, *J* = 25,8 Hz, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,14 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,17 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,04 (m, 8H), 1,91 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,45 (m, 8H), 1,03 (q, *J* = 11,8 Hz, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 729,16 [M+H]$^+$.

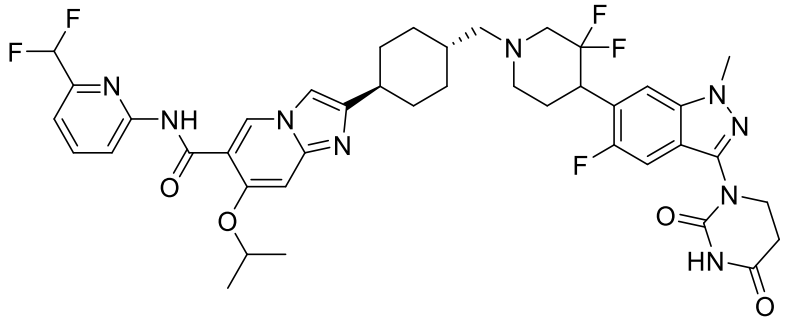
Ejemplo 32 El compuesto del ejemplo 32 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,08 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89- 6,60 (m, 8H), 5,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (m, 7H), 1,81 (m, 5H), 1,41 (m, 8H), 1,20 (m, 7H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 771,05 [M+H]$^+$.

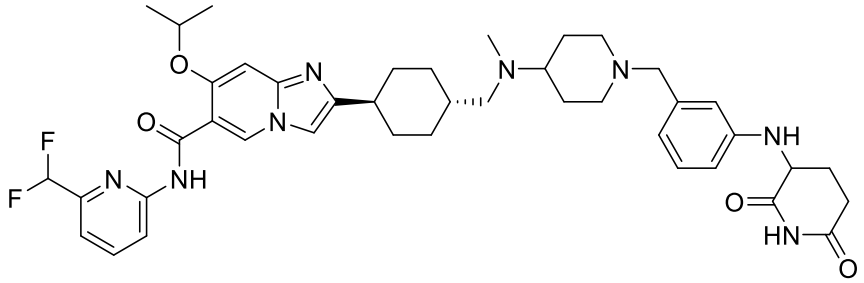
Ejemplo 33 El compuesto del ejemplo 33 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6- il]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 33,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 27,1 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 36,9 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 3,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,11 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,92 (m, 6H), 1,71 (m, 3H), 1,45-1,22 (m, 8H), 1,15 (s, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 822,08 [M+H]$^+$.

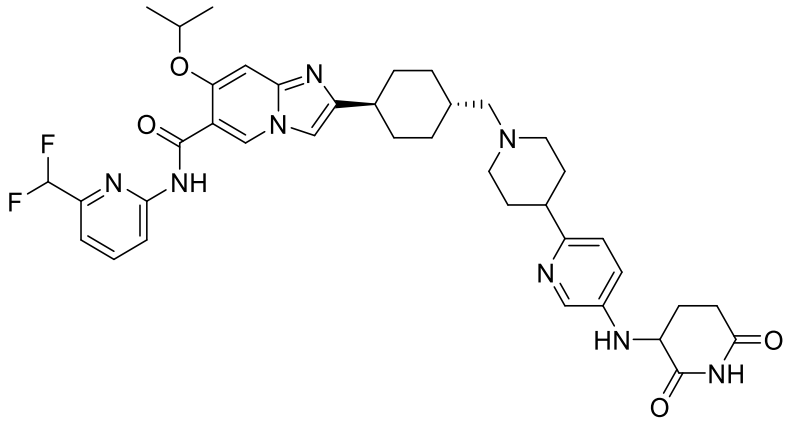
Ejemplo 34 El compuesto del ejemplo 34 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]metil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (t, *J* = 18,1 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,15 -8,05 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 27,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,56 (m, 5H), 5,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,70 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,99 (m, 13H), 1,73 (m, 9H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,02 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 771,17 [M+H]$^+$.

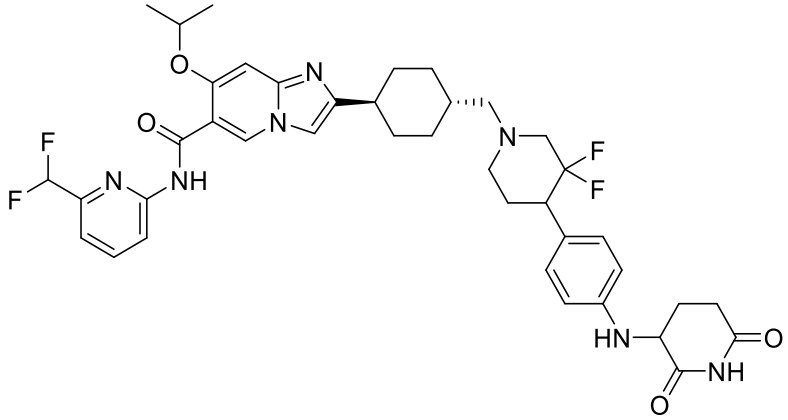
Ejemplo 35 El compuesto del ejemplo 35 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil] metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (d, *J* = 24,9 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 30,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 27,5 Hz, 3H), 6,64 (d, *J* = 85,3 Hz, 3H), 5,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,32 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,67 (m, 6H), 1,45 (m, 6H), 1,05 (s, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 760,16 [M+H]$^+$.

Ejemplo 36 El compuesto del ejemplo 36 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

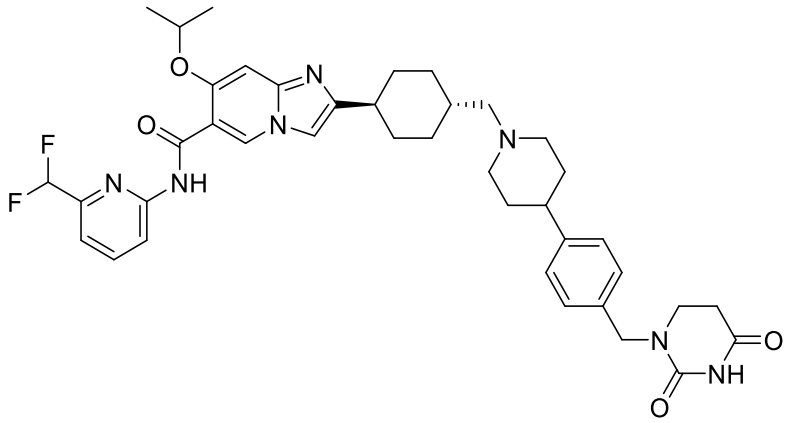


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-1 -piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (d, *J* = 29,9 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 36,0 Hz, 3H), 6,88 (t, *J* = 51,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,03 (q, *J* = 27,0 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 15,3 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 1,7 Hz, 4H), 2,50 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 10,4 Hz, 3H), 2,11 (q, *J* = 9,2 Hz, 4H), 1,90 (t, *J* = 12,2 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,41 -1,45 (m, 8H), 1,04 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$):

m/z 764, 20 $[M+H]^+$.

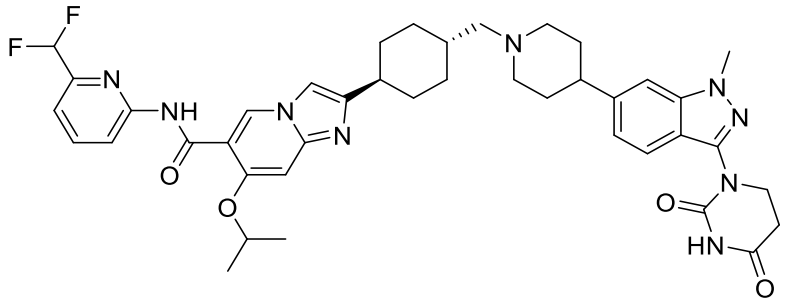
Ejemplo 37 El compuesto del ejemplo 37 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-[(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)metil]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexilo]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (q, *J* = 15,6 Hz, 1H), 8,0 (q, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 30,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,17 (t, *J* = 21,9 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,50 (m, 5H), 2,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,99 (m, 5H), 1,67 (m, 6H), 1,45 (m, 7H), 1,03 (q, *J* = 11,6 Hz, 1H). LC-MS (ES^-): *m/z* 726,39 $[M-H]^-$

Ejemplo 38 El compuesto del ejemplo 38 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

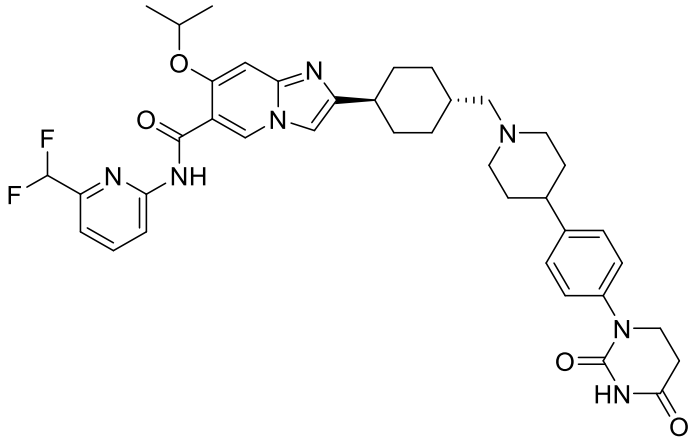


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1 -piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,34 (t, *J* = 21,8 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 29,1 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,13 (m, 6H), 2,72 (m, 3H), 2,04-1,53 (m, 9H), 1,43 (m, 7H), 1,20 (m, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,47

$[M+H]^+$.

Ejemplo 39 El compuesto del ejemplo 39 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis

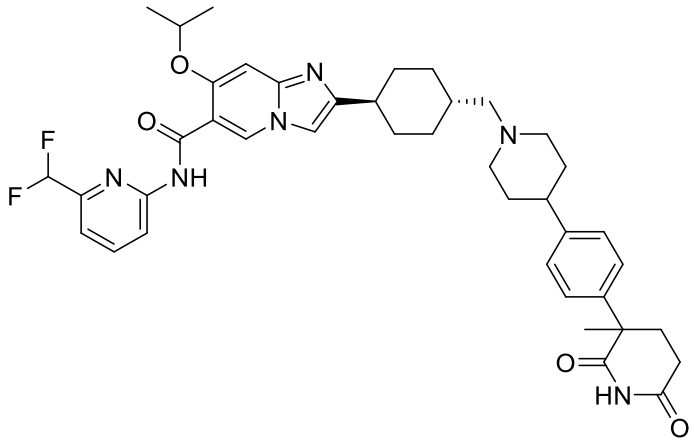


del Ejemplo 15

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-1-piperidil]metil] ciclohexil]-7 -isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 26,7 Hz, 1H), 7,29 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 3,77 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,69 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,03 (m, 10H), 1,17 (t, *J* = 23,2 Hz, 1H), 1,47 (t, *J* = 23,2 Hz, 8H), 1,21 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 714,31 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40 El compuesto del ejemplo 40 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

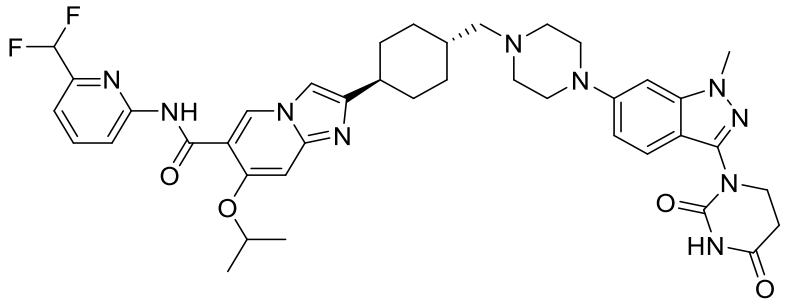


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-2-[4-[[4-[4-(3-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1- piperidil]metil]ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 31,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 2,94

(d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* = 27,1 Hz, 3H), 2,11 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,67 (m, 7H), 1,44 (m, 9H), 1,04 (s, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 727,22 $[M+H]^+$.

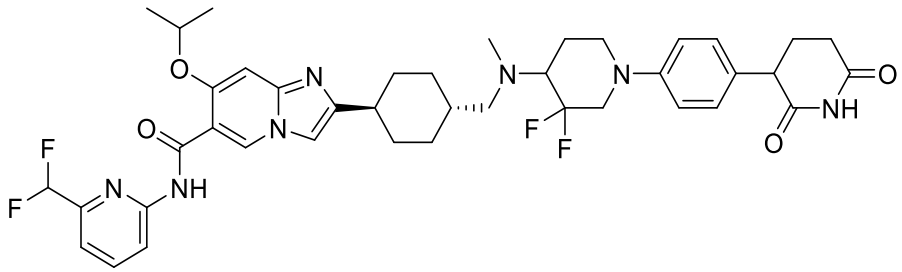
Ejemplo 41 El compuesto del ejemplo 41 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin- 1-il]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,27 (t, *J* = 35,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 92,9 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,31 - 6,98 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 3,91 (q, *J* = 4,9 Hz, 8H), 3,16 (m, 7H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,33(m, 1H), 2,07- 1,90 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,48 (m 8H), 1,22 (m, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 769,22 $[M+H]^+$.

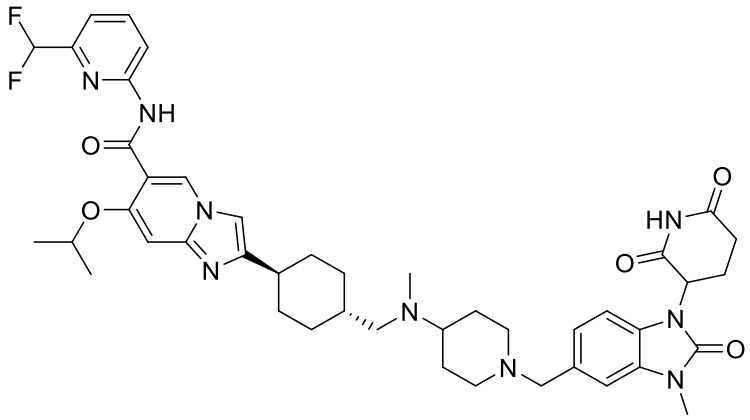
Ejemplo 42 El compuesto del ejemplo 42 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,74 (m, 4H), 4,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,00 (m, 8H), 1,44 (m, 9H), 0,97 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 778,41 $[M+H]^+$.

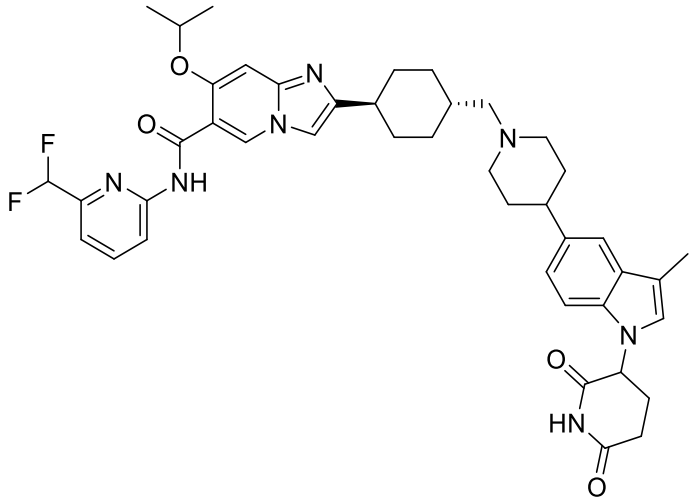
Ejemplo 43 El compuesto del ejemplo 43 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[[1-[[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol- 5-il]metil]-4-piperidil]-metil-amino]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 24,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 24,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,37 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,50 (m, 5H), 1,95 (m, 14H), 1,60 (m, 4H), 1,39 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 826,30 [M+H]$^+$.

Ejemplo 44 El compuesto del ejemplo 44 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

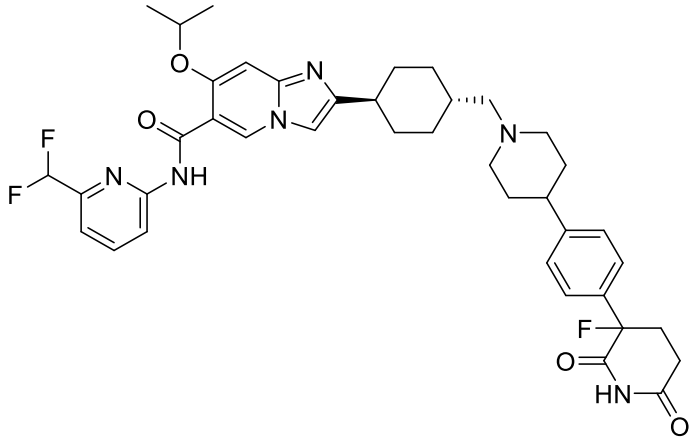


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indol-5-il]-1 -piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 30,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, *J* = 11,9 Hz, 3H), 6,82 (d, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,50 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 26,2 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,64 (m, 6H),

2,36-2,22 (m, 3H), 2,09-1-81 (m, 11H), 1,79 (m, 8H), 1,45 1,23 (m, 1H), 1,15 (m, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 766,17 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45 El compuesto del ejemplo 45 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

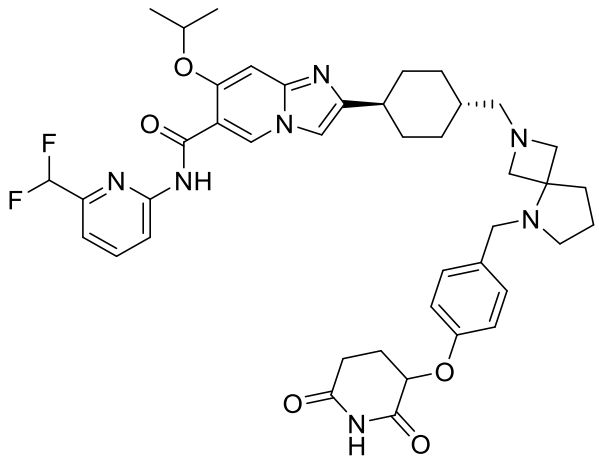


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]metil] ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 10,8 Hz, 6H), 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 3H), 7,20 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 3H), 4,95 (s, 1H), 2,50 (m, 5H), 2,95 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,04 (s, 1H).

LC-MS (ES^+): *m/z* 731,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46 El compuesto del ejemplo 46 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15

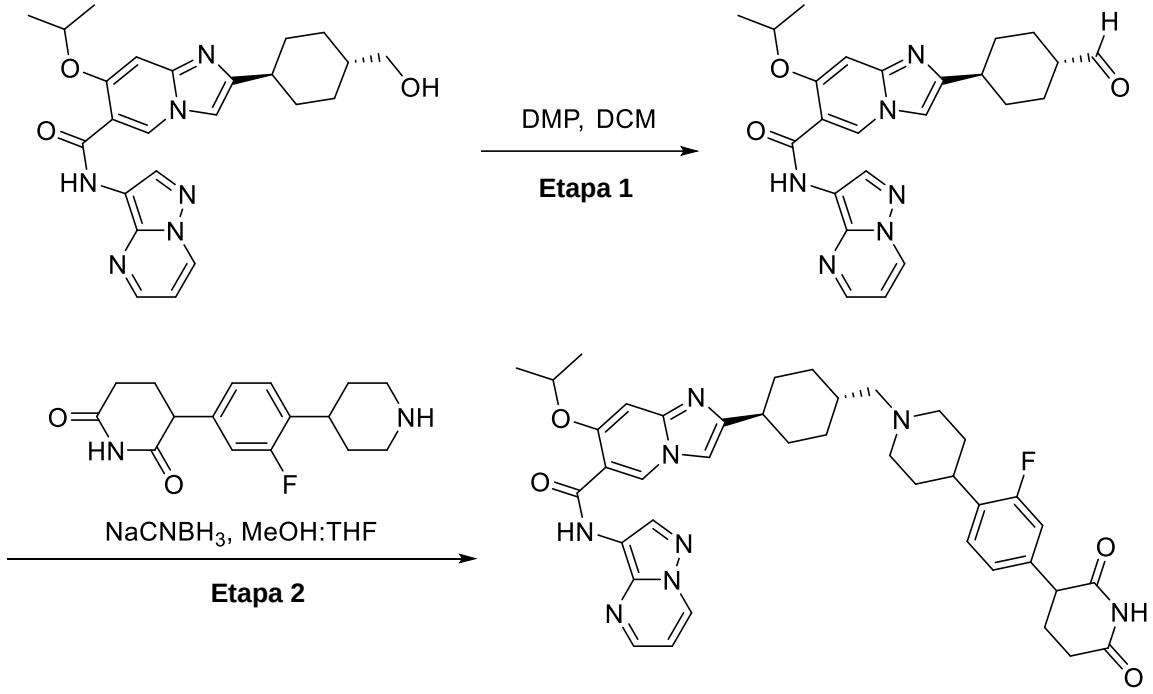


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[4-[[5-[[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]metil]-2,5- diazaespiro[3.4]octan-2-il]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (d, *J* = 25,5 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,35 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H) 8,31 (s,1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 25,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,16 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (d, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,03 (m, 7H), 1,86 (d, 2H) 1,66 (t, 4H) 1,44 (m, 10H), 1,06 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 770,32 [M+H]$^+$.

Ejemplo 47

Síntesis de 2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

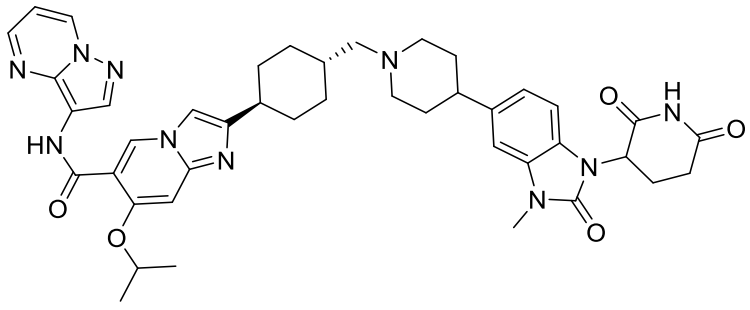
A una solución agitada de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,05 g, 111,48 µmol) en cloroformo (5 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (141,85 mg, 334,44 µmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 4 horas. La evolución de la reacción se controló por LCMS/TLC. Una vez completada la reacción, la reacción se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturada fría y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío* para producir el producto 2-(4 -formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo -imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,03 g, 50,39 µmol, 45,20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 447,47 [M+H]$^+$.

Etapa 2:

En un tubo sellado, una solución de 2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,06 g, 134,38 µmol), sal de TFA de 3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (70,64 mg, 174,69 µmol) y TEA (13,60 mg, 134,38 µmol, 18,73 µL) en THF (2 mL) se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (16,89 mg, 268,76 µmol). La reacción se agitó adicionalmente a esta temperatura durante 16 horas controlada por LC-MS. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)] -2-fluoro-fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (47,5 mg, 63,72 µmol, 47,42 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, J = 29,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 5H), 5,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,88 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 2,93 (m, 5H), 2,50 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,49-2,08 (m, 13H), 1,55 (m, 8H), 1,15 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): m/z 721,32 [M+H]$^+$.

Ejemplo 48 El compuesto del ejemplo 48 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47

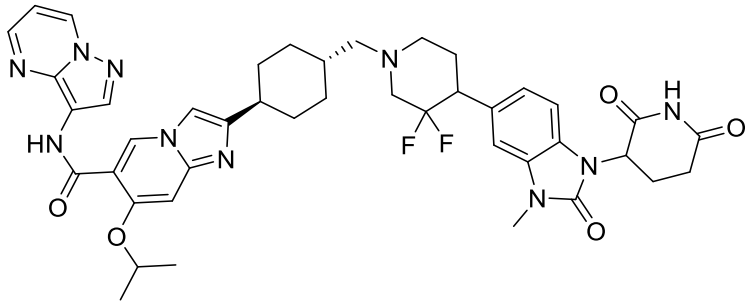


2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7- isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,09 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, J = 30,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (q, J = 3,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,33 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,33 (q, J = 14,1 Hz, 3H), 2,91 (q, J = 14,1 Hz, 3H), 2,69 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (m, 6H), 1,74 (m, 5H), 1,55 (m, 6H), 1,04 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 773,21 [M+H]$^+$.

Ejemplo 49 El compuesto del ejemplo 49 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis

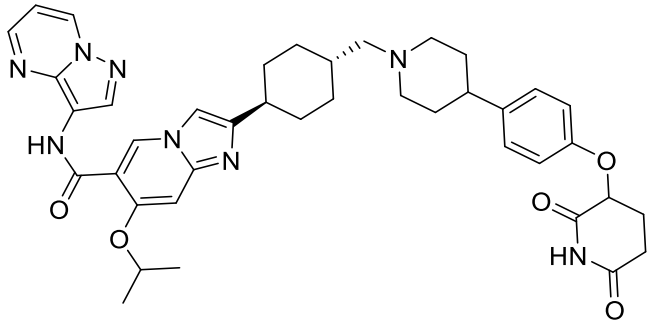
del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil o]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

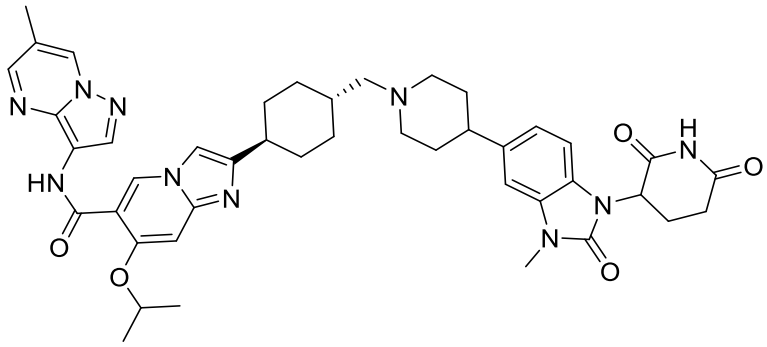
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,19 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 9,09 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 31,5 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,07-6,74 (m, 2H), 5,36 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,00 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,31 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,13 (m, 9H), 1,98 (q, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,54 (m, 8H), 1,43 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 809,16 [M+H]$^+$.

Ejemplo 50 El compuesto del ejemplo 50 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,18 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 9,09 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (q, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 31,1 Hz, 1H), 7,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H), 7,06 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 6,93 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,14 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,04 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,92 (t, *J* = 11,1 Hz, 3H), 1,54 (m, 13H), 1,03 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 719,43 [M+H]$^+$.

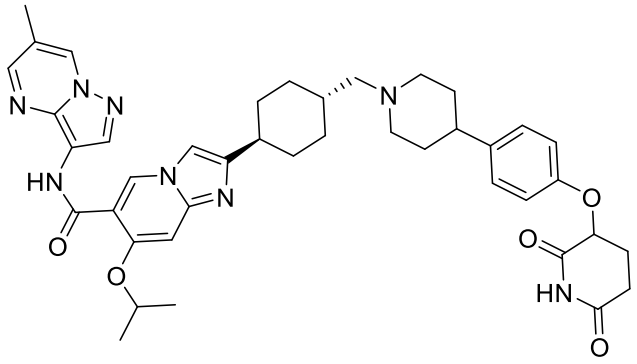
Ejemplo 51 El compuesto del ejemplo 51 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7 - isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 9,17 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 30,1 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 15,6 Hz, 2H), 6,96 (q, *J* = 13,8 Hz, 2H), 5,33 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,90 (q, *J* = 13,2 Hz, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (m, 8H), 1,63 (m, 9H), 1,42 (m, 4H), 1,05 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 787,43 [M+H]$^+$.

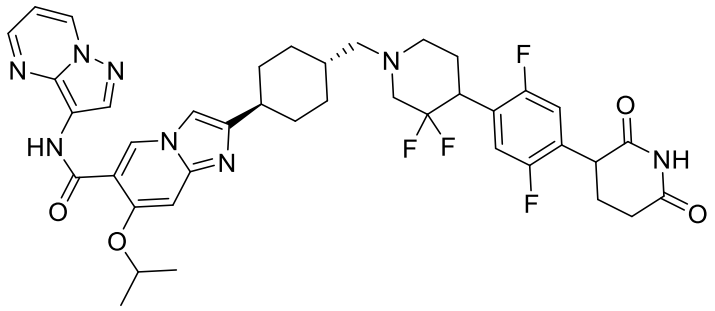
Ejemplo 52 El compuesto del ejemplo 52 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,94 (t, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 6,98 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,92 (m, 10H), 1,54 (t, *J* = 3,0 Hz, 8H), 1,17 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 733,46 [M+H]$^+$.

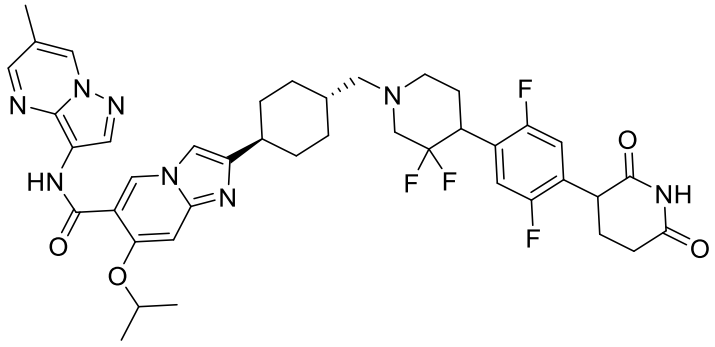
Ejemplo 53 El compuesto del ejemplo 53 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7- isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,09 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (d, J = 32,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,06 (q, J = 3,7 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,07 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (m, 7H), 1,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,59 (m, 7H), 1,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 775,42 [M+H]$^+$.

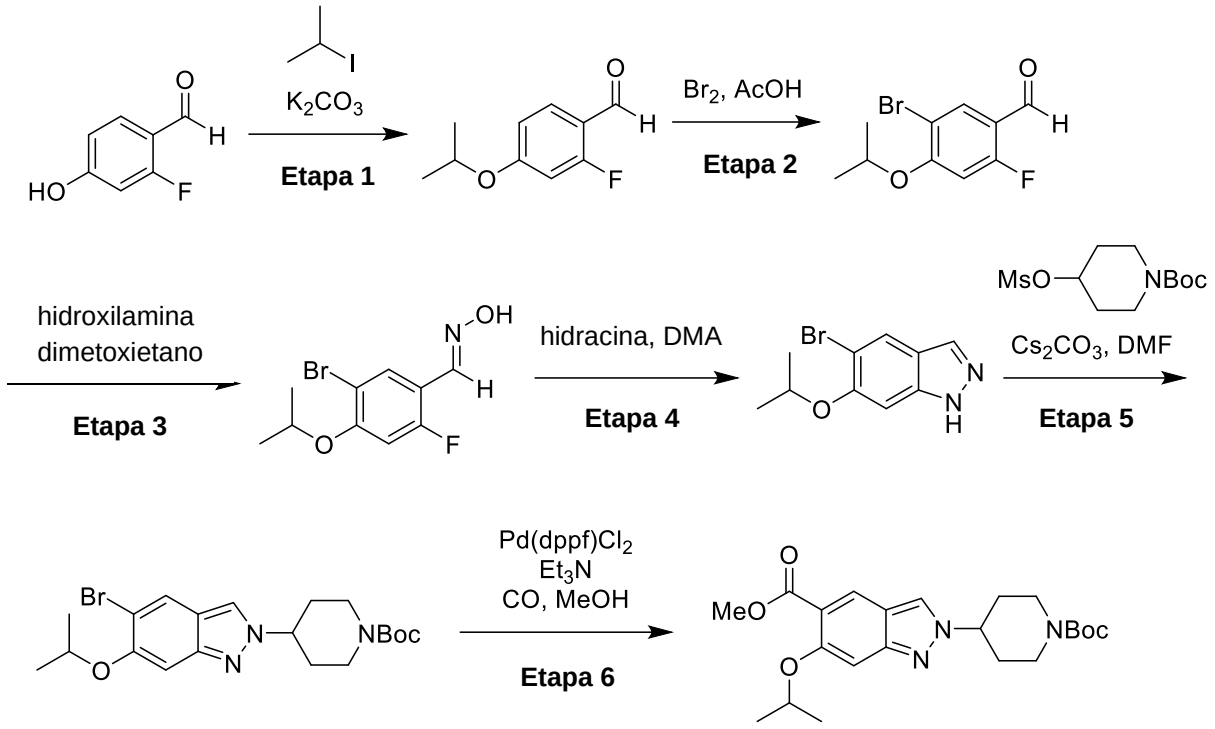
Ejemplo 54 El compuesto del ejemplo 54 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7- isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (m, 3H), 7,74 (d, J = 32,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 5,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 6H), 2,03 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,54 (m, 7H), 1,42 (m, 1H), 1,04 (d, J = 10,9 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): m/z 291,23 [M+H]$^+$.

Síntesis de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo



Etapa 1:

A una solución de 2-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído (20,00 g, 142,74 mmol) en DMF (200 mL) se añadió carbonato de potasio (39,46 g, 285,49 mmol) y 2-yodopropano (26,69 g, 157,02 mmol, 15,70 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con agua (2000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para proporcionar 2-fluoro-4-isopropoxi-benzaldehído (22 g, 120,62 mmol, 84,50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ES^+): *m/z* 183,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 2-fluoro-4-isopropoxi-benzaldehído (40 g, 219,55 mmol) en ácido acético (800 mL) se añadió gota a gota una solución de bromo molecular (38,59 g, 241,50 mmol) en ácido acético (40 mL) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después del consumo del reactivo como se muestra por TLC y LC-MS, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxi-benzaldehído (50 g, 147,46 mmol, 67,16 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ES^+): *m/z* 260,9 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxi-benzaldehído (50 g, 124,48 mmol) en etanol (500 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (8,65 g, 124,48 mmol, 5,18 mL) y carbonato de potasio (18,92 g, 136,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas.

Después del consumo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvo el compuesto (E)-5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxibenzaldehído oxima (50 g, 139,44 mmol, 112,02 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 276,0 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de (E)-5-bromo-2-fluoro-4-isopropoxi-benzaldehído oxima (50 g, 181,09 mmol) en DMA (500 mL) se añadió hidrato de hidracina (96,97 g, 1,94 mol, 94,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 16 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1000 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (1000 mL x2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (17 g, 48,65 mmol, 26,86 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LC-MS (ES^+): 254,9 *m/z* $[M+H]^+$.

Etapa 5:

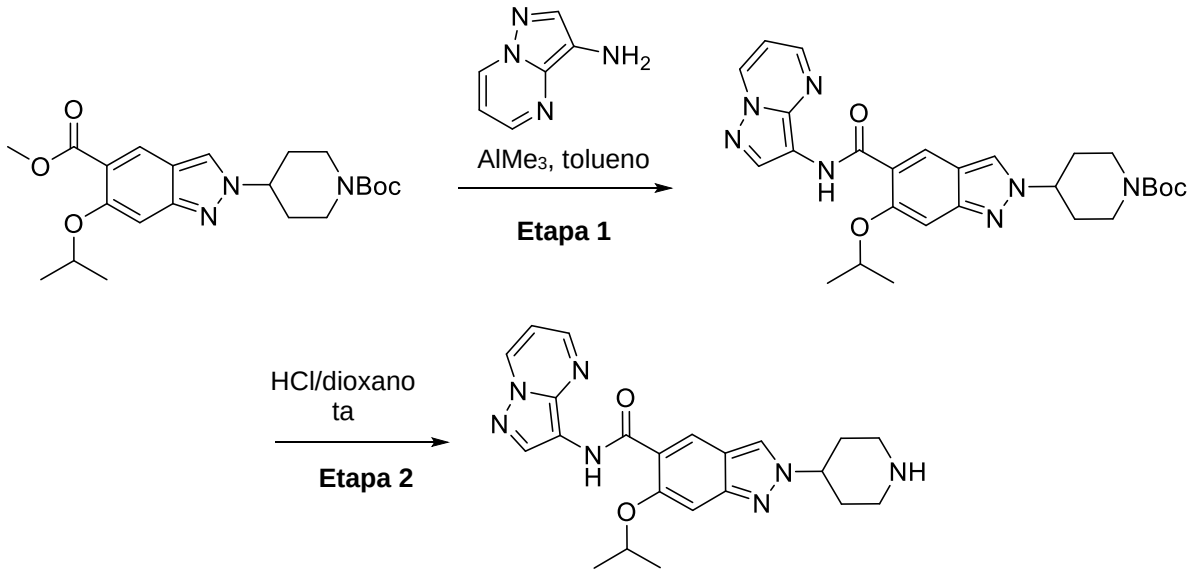
A una solución de 5-bromo-6-isopropoxi-1H-indazol (14 g, 54,88 mmol) en DMF (150 mL) se le añadió carbonato de dicesio (35,76 g, 109,76 mmol) y 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (19,93 g, 71,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción se consumió por completo y se observaron varios picos nuevos en LCMS con un 27 **%** del compuesto deseado detectado. El residuo se diluyó con H2O (200 mL) y se extrajo con EA (200 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL*2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó con HPLC preparativa (Biotage Isolera One, ID 95 mm × H 365 mm Welch Ultimate XB_C18 20-40 µm; 120 A Fase móvil, MeCN/H_2O, gradiente B %, 30-80 % 30 min; 80 % 25 min). Se obtuvo el compuesto 4-(5-bromo-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 4,75 mmol, 8,66 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 438,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

A una solución de 4-(5-bromo-6-isopropoxi-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bromo terc-butilo (2,00 g, 4,55 mmol) en metanol (75 mL) se añadió N,N-dietiletanamina (7,48 g, 73,95 mmol, 10,31 mL) y ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (633,54 mg, 865,85 µmol). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 22 horas bajo monóxido de carbono (50 Psi). Después del consumo del reactivo como se muestra por TLC, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Luego, el filtrado se concentró a presión reducida y se

purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 1/1) para producir 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,40 mmol, 52,62 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ES^+): *m/z* 418,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida



Etapa 1:

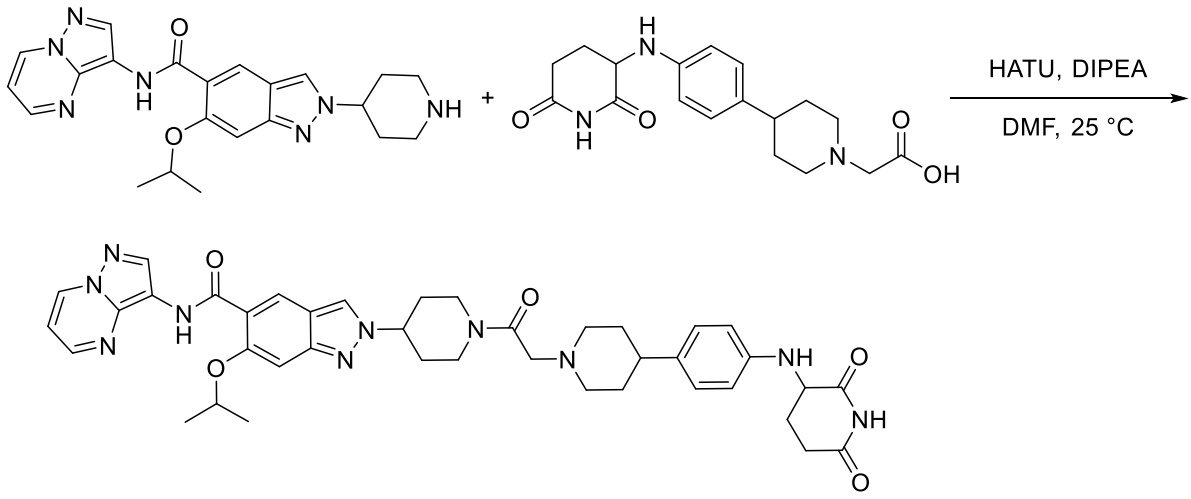
Una solución de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (321,29 mg, 2,40 mmol) en tolueno (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. Posteriormente, se añadió una solución de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (1 g, 2,40 mmol) en tolueno (5 mL). Después de que la TLC indicó el consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$ (20 mL) a 0 °C, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, 0-10 % de DCM/MeOH como eluyente a 30 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-(6-isopropoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,93 g, 1,49 mmol, 62,02 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS (ES^+): *m/z* 520,3$[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de

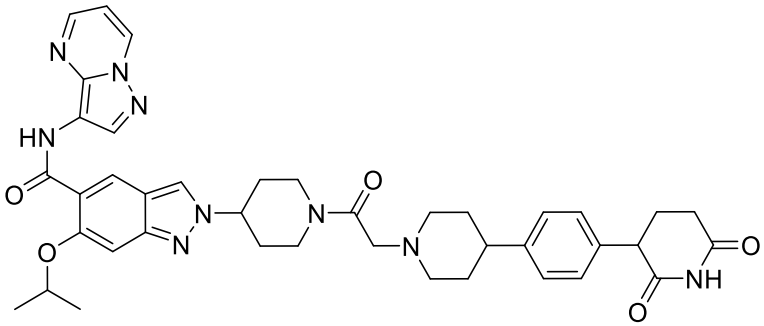
4-[6-isopropoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,93 g, 1,79 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió HCl (4 M, 4,47 mL). Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se trituró con éter para producir sal de HCl de 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida (800 mg, 1,42 mmol, 79,41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 420,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55 Síntesis de 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-6-iso propoxi -N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución de 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-indazol-5-carboxamida (120 mg, 263,19 µmol) y ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético (201,00 mg, 526,39 µmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (340,16 mg, 2,63 mmol, 458,43 µL) y HATU (200,15 mg, 526,39 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. LC-MS mostró que el reactivo se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para dar 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidina -4-il)-6-isoprop oxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida (70,11 mg, 79,17 µmol, 30,08 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,77 - 10,82 (m, 1 H) 10,75 (s, 1 H) 9,44 - 9,59 (m, 1 H) 9,09 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,54 (dd, J=4,0, 1,6 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1H) 6,99 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 6,66 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 5,01-5,10 (m, 1 H) 4,80 - 4,92 (m, 1 H) 4,33 - 4,60 (m, 4 H) 4,30 (br dd, J=11,2, 4,4 Hz, 1 H) 3,83 (br d, J=14,0 Hz, 1 H) 3,59 (br d, J=11,2 Hz, 1 H) 3,34 (t, J=11,2 Hz, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 1 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 2,64 - 2,80 (m, 2 H) 2,60 (dt, J=17,6, 4,0 Hz, 1 H) 2,20 - 2,30 (m, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 1,80 - 2,06 (m, 6 H) 1,56 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 747,3 $[M+H]^+$.

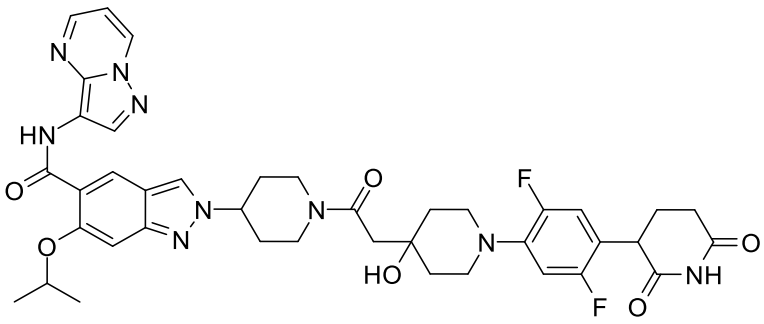
Ejemplo 56 El compuesto del ejemplo 56 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 55



2-(1-(2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-N-(pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,84 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H) 9,56 (br s, 1 H) 9,08 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,53 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 3 H) 7,02 - 7,07 (m, 1 H) 4,94-5,13 (m, 1 H) 4,79 - 4,91 (m, 1 H) 4,48 - 4,60 (m, 2 H) 4,38 - 4,45 (m, 1 H) 3,77-3,96 (m, 2 H) 3,62 (br d, J=11,2 Hz, 2 H) 3,28 - 3,43 (m, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 2,99 (br t, J=13,2 Hz, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 1 H) 2,09 - 2,29 (m, 5 H) 1,97 - 2,09 (m, 5 H) 1,55 (d, J=5,99 Hz, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 732,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57 El compuesto del ejemplo 57 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 55

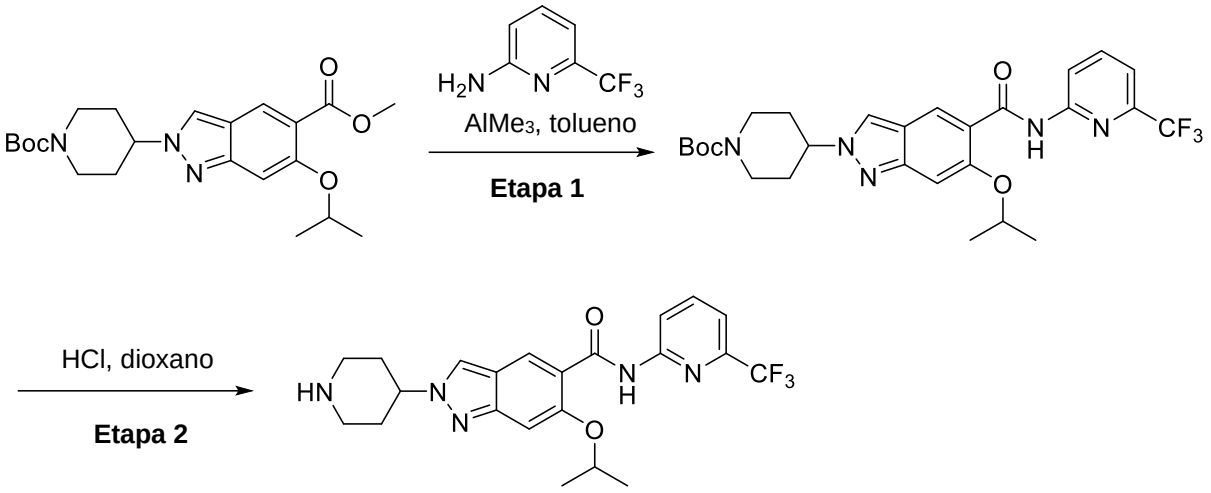


2-(1-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)- 6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (dd, *J* = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,53 (dd, *J* = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,0, 7,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,4, 12,0 Hz, 1H), 5,08 - 4,97 (m, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,61 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,96 (br dd, *J* = 4,8, 12,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,14 (br d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,82 (br t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,67 (dt, *J* = 2,4, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H),

2,24 - 2,13 (m, 3H), 2,08 (br dd, *J* = 3,6, 10,8 Hz, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 784,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida



Etapa 1:

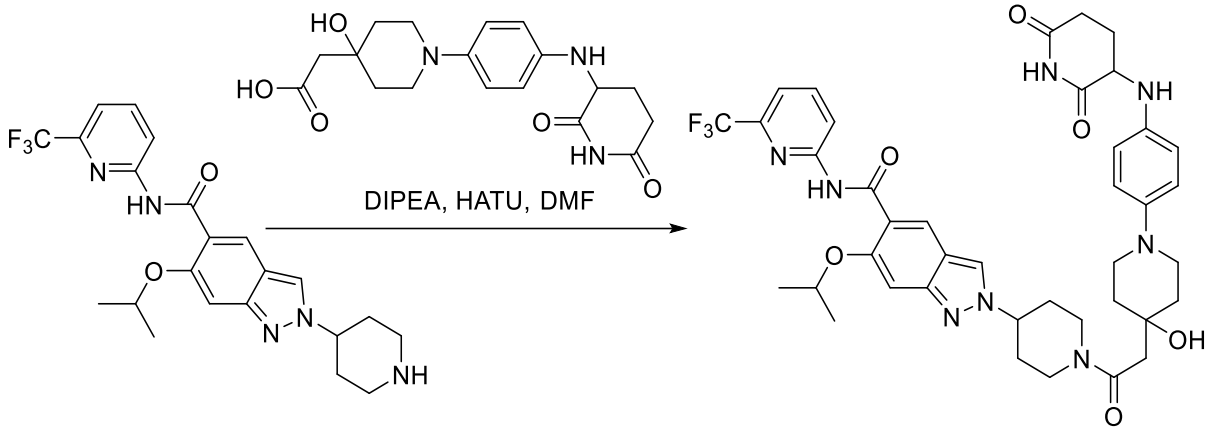
A una solución de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (194,15 mg, 1,20 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió trimetilalumano (2 M, 598,81 µl) a 25 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N_2. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH_4Cl (20 mL) a 25 °C. Luego, se diluyó la mezcla con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mLx2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash Column, gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 10-100 % como eluyente a 60 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-[6-isopropoxi-5-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 849,21 µmol, 70,91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 548,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-[6-isopropoxi-5-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 913,13 µmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl en dioxano (4 M, 1,14 mL). Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto bruto se trituró con éter para producir 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-[6-(trifluorometil)- 2-piridil]indazol-5-carboxamida (400 mg,

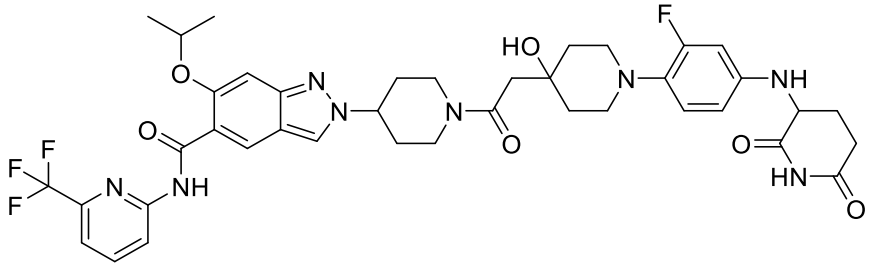
859,35 µmol, 94,11 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 448,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58 Síntesis de 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (33,65 mg, 93,12 µmol) en DMF (0,5 mL) se añadió HATU (53,11 mg, 139,68 µmol) y DIPEA (48,14 mg, 372,48 µmol, 64,88 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas y se añadió 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida (50 mg, 111,74 µmol) y se agitó a 25 °C durante otras 2,5 horas. Después del consumo completo del reactivo como se muestra por LC-MS, el residuo se purificó por HPLC preparativa (ACSWH-GX-O/3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3um, agua (TFA al 0,1 %) y acetonitrilo; Gradiente: 35- 65 % de acetonitrilo) para producir 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-6-isopropoxi -N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida (19,72 mg, 21,79 µmol, 23,40 % de rendimiento) que se obtuvo como un sólido verde. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,19 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,56 - 8,49 (m, 2H), 8,15 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d,*J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (br d,*J* = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,77 (br d,*J* = 9,0 Hz, 2H), 6,50 - 6,30 (m, 1H), 5,52 - 5,13 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 3H), 3,42 (br d,*J* = 9,0 Hz, 2H), 3,29 (br t,*J* = 11,7 Hz, 1H), 2,90 - 2,59 (m, 4H), 2,23 - 2,04 (m, 6H), 1,99 - 1,88 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MS (ES^+): *m/z* 791,4 $[M+H]^+$.

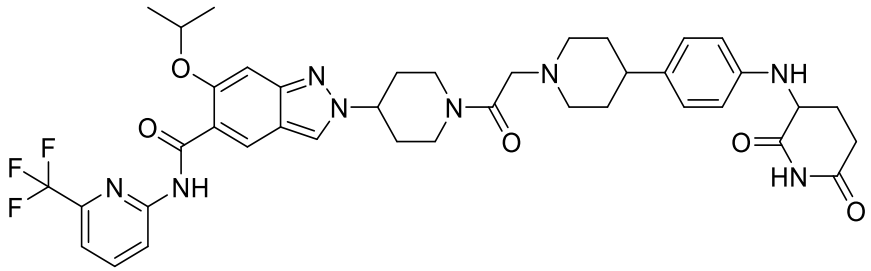
Ejemplo 59 El compuesto del ejemplo 59 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 58



2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,19 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 - 8,49 (m, 2H), 8,15 (t,*J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d,*J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,68 - 6,47 (m, 2H), 4,95 (td,*J* = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,57 (m, 5H), 2,24 - 1,56 (m, 13H), 1,45 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 809,4 [M+H]$^+$.

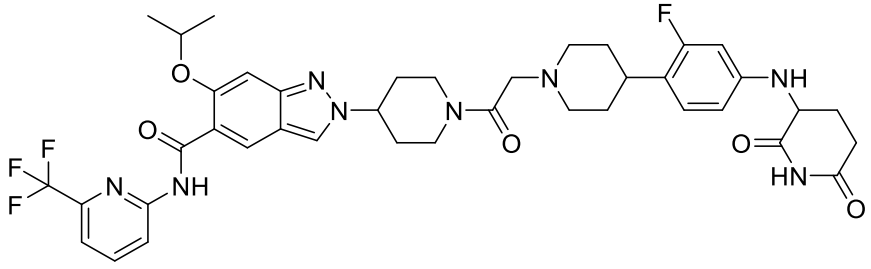
Ejemplo 60 El compuesto del ejemplo 60 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 58



2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-N -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 2H), 8,14 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 4,94 (td, *J* = 6,1, 12,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,51 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,29 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 4,9, 12,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 3H), 2,97 (br s, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 1,85 (m, 9H), 1,81 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 778,4 [M+H]$^+$.

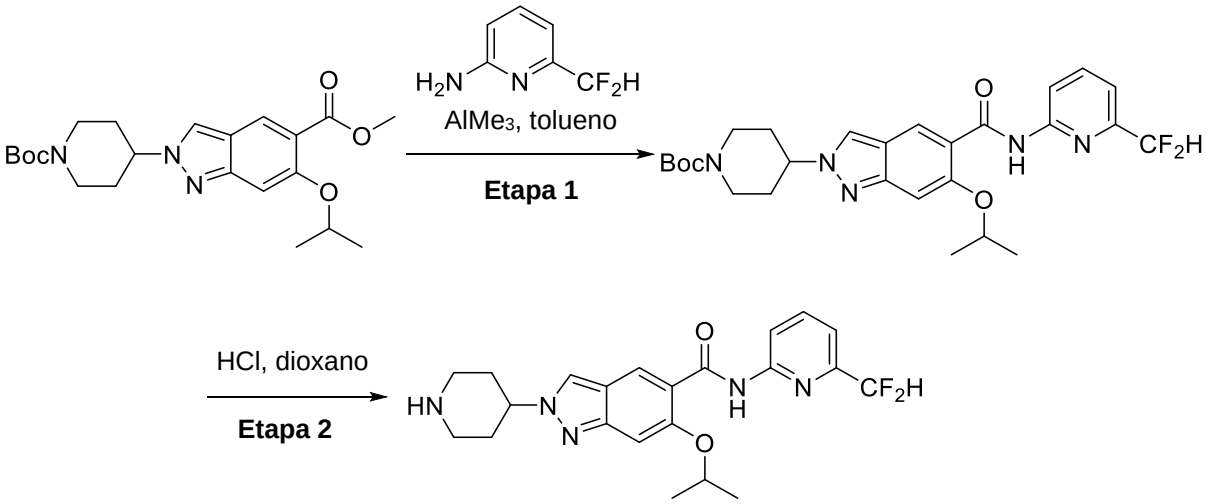
Ejemplo 61 El compuesto del ejemplo 61 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 58



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-6- isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,59 - 9,42 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 - 8,51 (m, 2H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,65 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,52 - 6,43 (m, 2H), 6,10 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (td,*J* = 6,0, 12,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,53 (br d,*J* = 13,6 Hz, 1H), 4,32 (ddd, *J* = 4,8, 7,2, 14,0 Hz, 2H), 3,93 - 3,47 (m, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 2H), 2,79 - 2,53 (m, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 3H), 2,14 - 1,74 (m, 8H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 793,4 [M+H]$^+$.

Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida



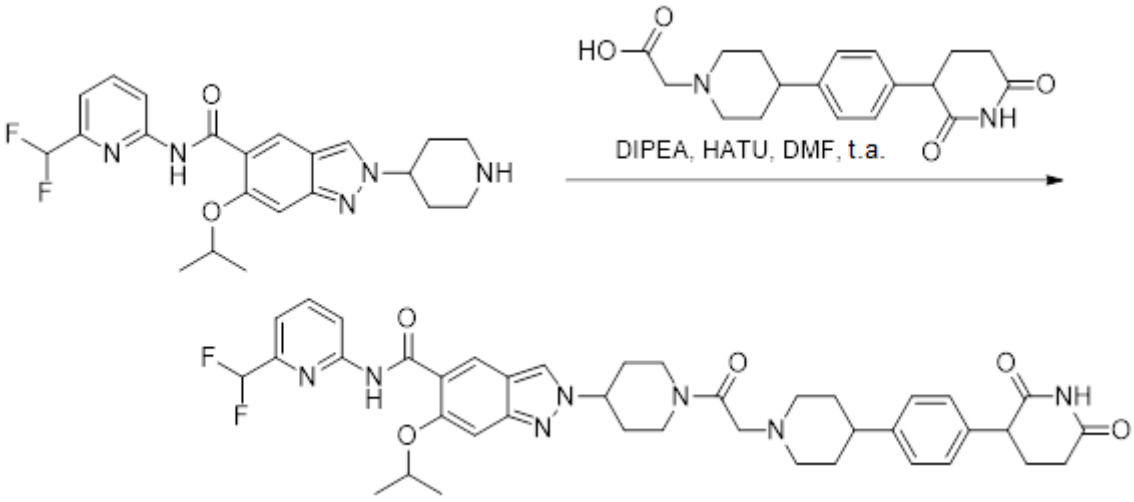
Etapa 1:

A una solución de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (840 mg, 2,01 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (869,91 mg, 6,04 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió bis(trimetilsilil)azanida de litio (1 M, 6,04 mL) a 0 °C en atmosfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó a 25 °C y se agitó durante otras 15 horas. Después de que LC-MS mostrara el consumo del reactivo, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50 % como eluyente a 50 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-(5-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,41 mmol, 70,04 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 530,4 [M+H]$^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-[5-[[6-(difluorometil)-2-piridil]carbamoil]-6-isopropoxi-indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,51 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió HCl (4 M, 5,66 mL). Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se trituró con éter para producir sal de HCl de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida (0,74 g, 1,58 mmol, 104,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES+): *m/z* 430,2$[M+H]^+$.

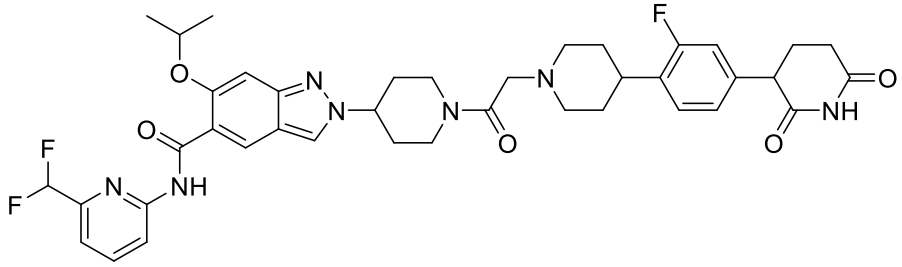
Ejemplo 62 Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetilo]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida



A una solución de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida (65,00 mg, 151,34 µmol) y ácido 2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)acético (50 mg, 151,34 µmol) en DMF (1 mL) se añadió DIPEA (156,48 mg, 1,21 mmol, 210,89 µL) y HATU (86,32 mg, 227,01 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Los reactivos confirmados por LCMS se consumieron por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra). Se obtuvo el compuesto N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-1-il)acetilo) piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida (55,93 mg, 75,40 µmol, 49,82 % de rendimiento) como un sólido rosa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,81 (br s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,42 (d, J= 8,4 Hz, 1 H) 8,06 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 6,73 - 7,03 (m, 1 H)

4,90 - 5,00 (m, 1 H) 4,74 - 4,84 (m, 1 H) 4,52 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,30 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,80 (dd, J=11,2, 4,8 Hz, 1 H) 3,11 - 3,31 (m, 3 H) 2,97 (br s, 2 H) 2,83 (br t, J=12,4 Hz, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 2,44 - 2,48 (m, 1 H) 2,09 - 2,24 (m, 6 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 1,56 - 1,90 (m, 5 H) 1,46 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 742,4 $[M+H]^+$.

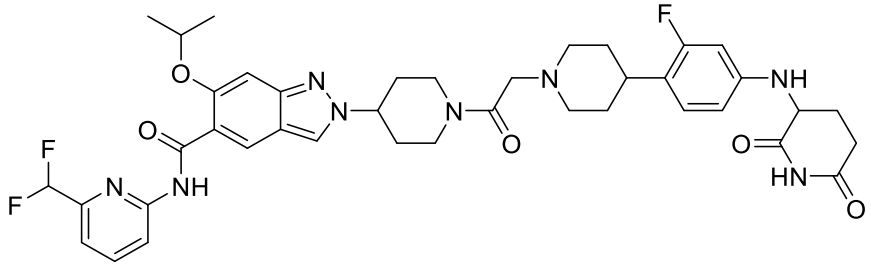
Ejemplo 63 El compuesto del ejemplo 63 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-1-il o)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H) 9,54 - 9,68 (m, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,06 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 6,74 - 7,03 (m, 1 H) 4,91 - 5,00 (m, 1 H) 4,80 - 4,91 (m, 1 H) 4,54 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,31 - 4,51 (m, 2 H) 3,90 (dd, J=12,0, 4,8 Hz, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 1 H) 3,63 (br d, J=10,8 Hz, 2 H) 3,27 - 3,36 (m, 2 H) 3,08 - 3,25 (m, 3 H) 2,94 - 3,05 (m, 1 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 2,10 - 2,28 (m, 6 H) 1,93 - 2,07 (m, 4 H) 1,46 (d, J=5,6 Hz, 6 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 760,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64 El compuesto del ejemplo 64 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62

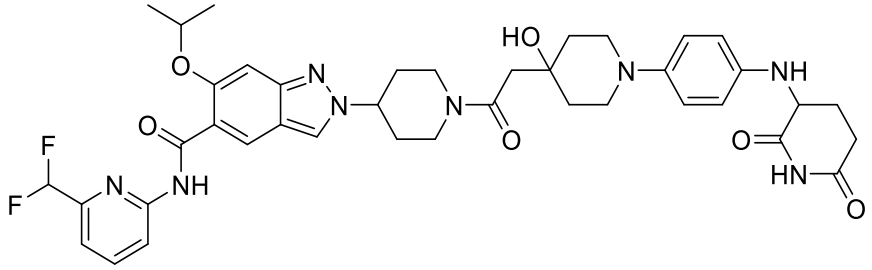


N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin- 1-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,05 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H) 9,46 - 9,63 (m, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,06 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,73 - 7,03 (m, 2 H) 6,46 - 6,55 (m, 2 H) 4,92 - 5,02 (m, 1 H) 4,80 - 4,91 (m, 1 H) 4,54 (br d, J=14,0 Hz, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 4,34 (br dd, J=12,0, 4,8 Hz, 2 H) 3,98 - 4,03 (m, 1

H) 3,82 (br d, J=12,8 Hz, 1 H) 3,59 (br d, J=11,6 Hz, 1 H) 3,30 - 3,37 (m, 1 H) 3,07 - 3,22 (m, 2 H) 2,89 - 3,05 (m, 2 H) 2,69 - 2,81 (m, 1 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 3 H) 1,97 - 2,11 (m, 4 H) 1,86 - 1,96 (m, 3 H) 1,47 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 775,4 $[M+H]^+$.

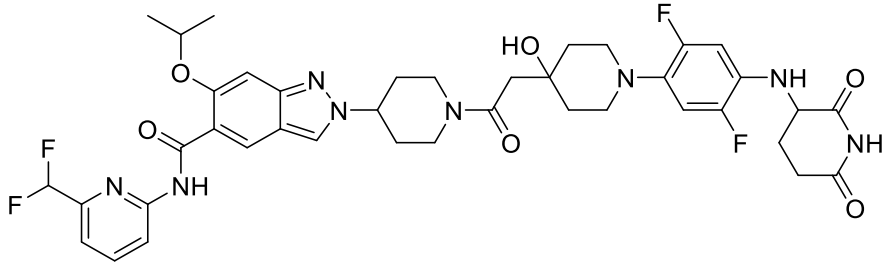
Ejemplo 65 El compuesto del ejemplo 65 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin- 4-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,05 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,65 - 8,58 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,04 - 6,85 (m, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,45 - 6,30 (m, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 6H), 2,00 - 1,86 (m, 4H), 1,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 773,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66 El compuesto del ejemplo 66 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62

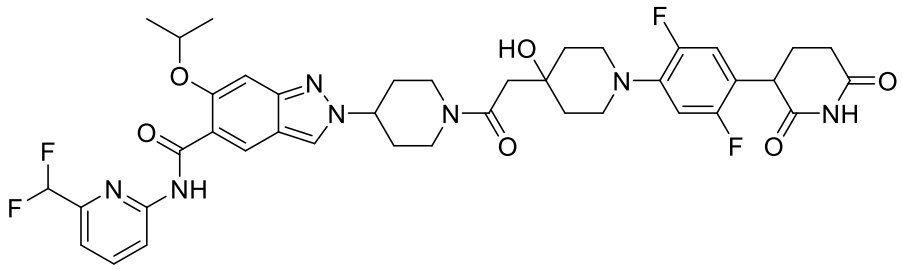


N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,5-difluorofenil) -4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,05 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 6,70 (m, 3H), 4,95 (td, *J* = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,61 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,21 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,27 (br t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,04 (br d, *J* = 0,8 Hz, 4H), 2,87 - 2,56 (m, 5H), 2,16 (br s, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 3H), 1,94 (br dd, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+):

m/z 809,4[M+H]$^+$.

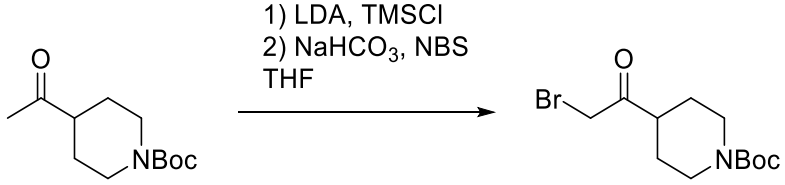
Ejemplo 67 El compuesto del ejemplo 67 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,5-difluorofenil)-4- hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,05 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d,*J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd,*J* = 6,8, 13,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,73 (m, 2H), 4,95 (td,*J* = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,61 (br d,*J* = 13,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,61 (br d,*J* = 4,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 4H), 1,46 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 784,3 [M+H]$^+$.

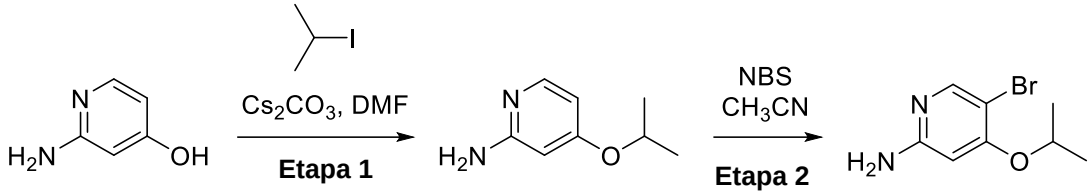
Síntesis de 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 219,97 mmol) en THF (500 mL), se añadió gota a gota LDA (2 M, 131,98 mL) a -78 °C. La solución se agitó a -78 ºC durante 1 hora antes de añadir clorotrimetilsilano (47,80 g, 439,95 mmol, 55,84 mL) a esta temperatura con agitación. La reacción se agitó a -78 °C durante otra hora. Después del consumo del reactivo como se muestra por TLC, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio (200 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. Luego, el residuo resultante se disolvió en THF (500 mL), se añadió bicarbonato de sodio (27,72 g, 329,96 mmol) y N-bromosuccinimida (58,73 g, 329,96 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de que TLC mostrara una conversión completa, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 l) y la fase acuosa se extrajo con acetato

de etilo (500 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28 g, 64,31 mmol, 29,24 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 249,9 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

Síntesis de 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina



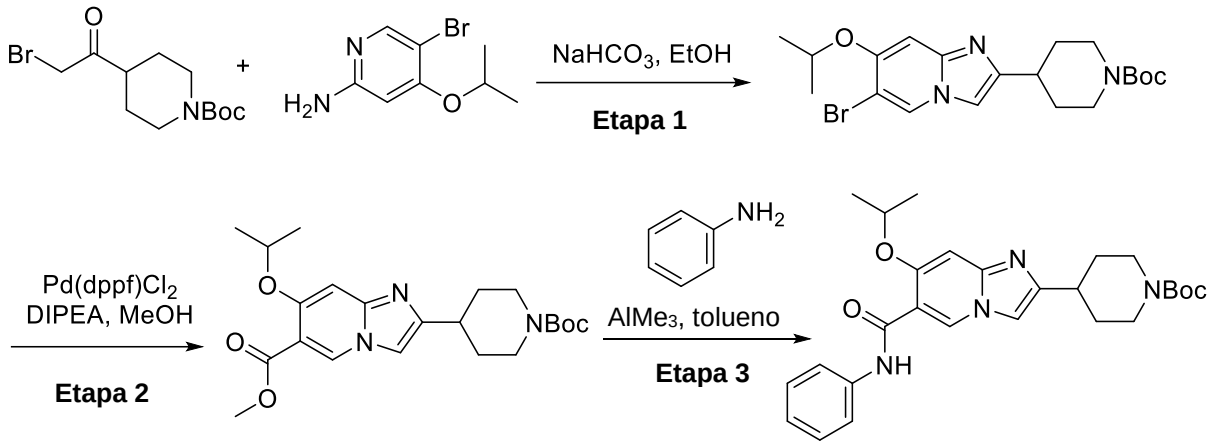
Etapa 1:

A una suspensión de 2-aminopiridin-4-ol (40 g, 363,26 mmol) en DMF (500 mL) se añadió carbonato de cesio (118,36 g, 363,26 mmol) y 2-yodopropano (61,75 g, 363,26 mmol, 36,32 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después del consumo del reactivo como se demostró por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 300 (150 mLx2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 4-isopropoxipiridin-2-amina (29 g, 183,73 mmol, 50,58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 153,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución de 4-isopropoxipiridin-2-amina (29 g, 190,55 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (30,52 g, 171,49 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después del consumo del reactivo como se demostró por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mLx5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mLx2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 250 g de SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo como eluyente a 100 mL/min). Se obtuvo el compuesto 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (42 g, 181,75 mmol, 95,38 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS (ES^+): *m/z* 230,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1:

Una mezcla de 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (44,06 g, 143,88 mmol), 5-bromo-4-isopropoxi-piridin-2-amina (35 g, 151,46 mmol) y bicarbonato de sodio (38,17 g, 454,37 mmol) en etanol (800 mL) se desgasificó tres veces con argón y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 horas en atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 220 g de SepaFlash® Silica Flash Column, acetona al 0-40 % en éter de petróleo como eluyente a 100 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-(6-bromo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35 g, 62,52 mmol, 41,28 % de rendimiento) como un compuesto marrón sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 440,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

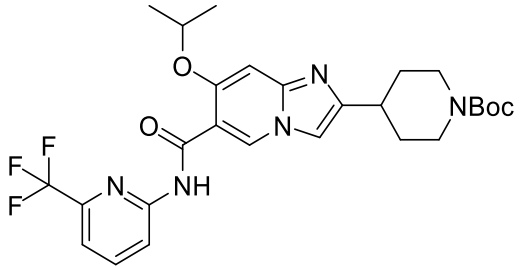
Una solución de 4-(6-bromo-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13 g, 29,66 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (4,34 g, 5,93 mmol), DIPEA (45,99 g, 355,87 mmol, 61,99 mL) en metanol (450 mL) se desgasificó tres veces con N_2 y la mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas en atmósfera de N_2. Después del consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 80 g de SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo como eluyente a 60 mL/min). Se obtuvo el compuesto 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (12 g, 27,31 mmol, 92,07 % de rendimiento) como un compuesto marrón sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 418,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de anilina (111,53 mg, 1,20 mmol, 109,34 µl) en tolueno (10 mL) se añadió trimetilaluminio (2 M, 598,81 µl) y la mezcla se desgasificó tres veces con N_2. Luego se agitó a 30 °C durante 0,5 horas, y se añadió una solución de

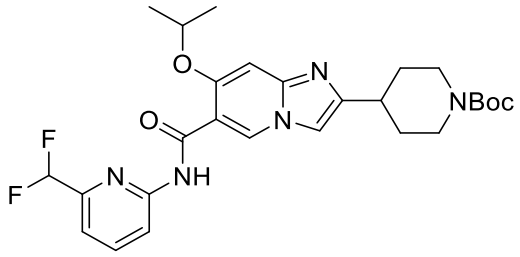
2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,20 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 15,5 horas en atmósfera de N_2. Después del consumo total del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mLx2), se secaron en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 15 g de SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo al 10-100 % en éter de petróleo como eluyente a 60 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 819,09 µmol, 68,39 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 479,3 $[M+H]^+$.

4-[7-isopropoxi-6-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamoil] imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis fue idéntica a la del 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, excepto el 6-(trifluorometil)piridin-2-amina que se usó en la etapa 3 en lugar de anilina. LC-MS (ES^+): *m/z* 548,2 $[M+H]^+$.

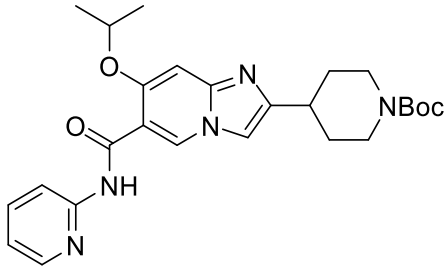
4-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis fue idéntica a la del 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, excepto el 6-(difluorometil)piridin-2-amina que se usó en la etapa 3 en lugar de anilina. LC-MS (ES^+): *m/z* 530,3 $[M+H]^+$.

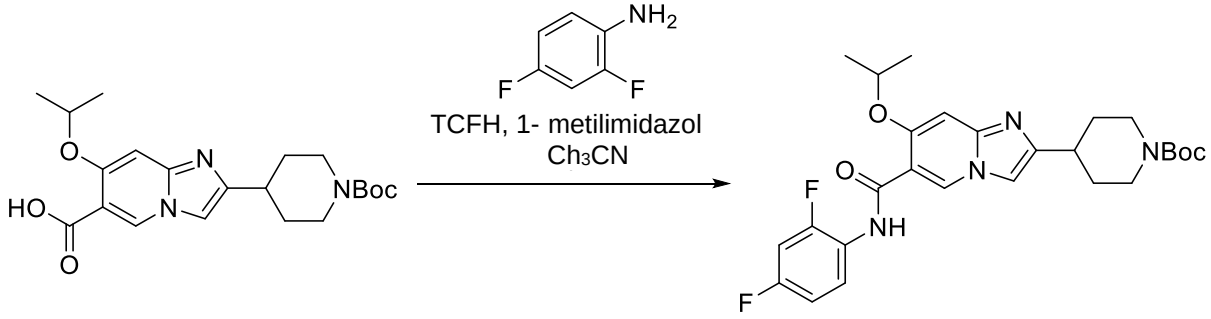
4-[7-isopropoxi-6-(2-piridilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato

de terc-butilo



La síntesis fue idéntica a la del 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, excepto el piridin-2-amina que se usó en la etapa 3 en lugar de anilina. LC-MS (ES^+): *m/z* 480,2 $[M+H]^+$.

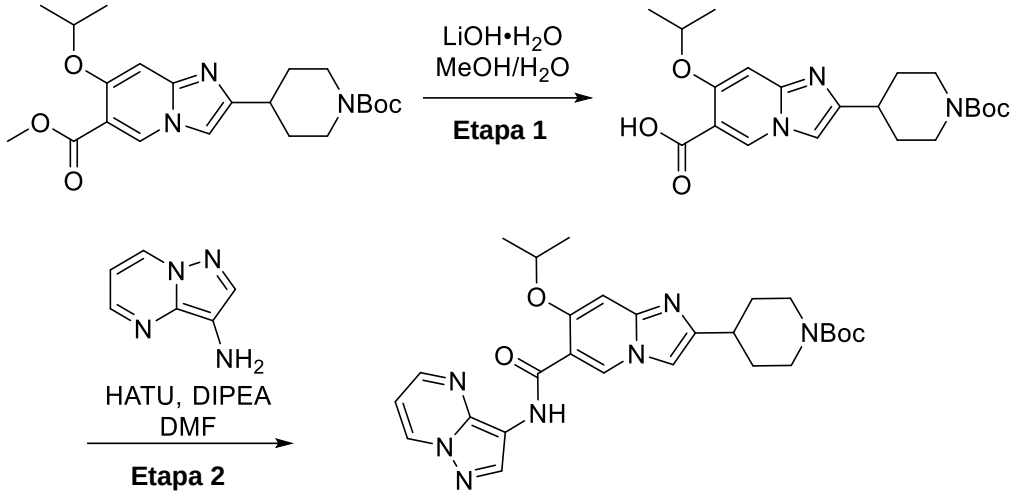
Síntesis de 4-[6-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (160 mg, 396,56 µmol) y 2,4-difluoroanilina (51,20 mg, 396,56 µmol, 40,31 µL) en acetonitrilo (2 mL) se añadió [cloro(dimetilamino) metileno]-dimetilamonio; hexafluorofosfato (166,90 mg, 594,84 µmol) y 1-metilimidazol (97,67 mg, 1,19 mmol, 94,83 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (10 mLx2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante TLC preparatoria (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para producir el compuesto 4-[6-[(2,4-difluorofenil)carbamoil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 184,62 µmol, 46,56 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 515,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-(7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperi

din-1-carboxilato de terc-butilo



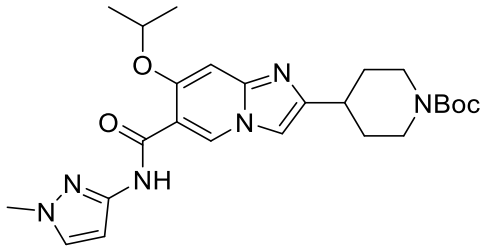
Etapa 1:

En un tubo sellado, a una solución de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 7,19 mmol) en metanol (15 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato, 98 % (753,78 mg, 17,96 mmol) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló por TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se ajustó a pH=4 mediante el uso de solución de HCl diluido al 50 % y se extrajo con metanol al 10 % en DCM. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para producir ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (2,0 g, 4,56 mmol, 63,47 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS (ES^+): *m/z* 404,46 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

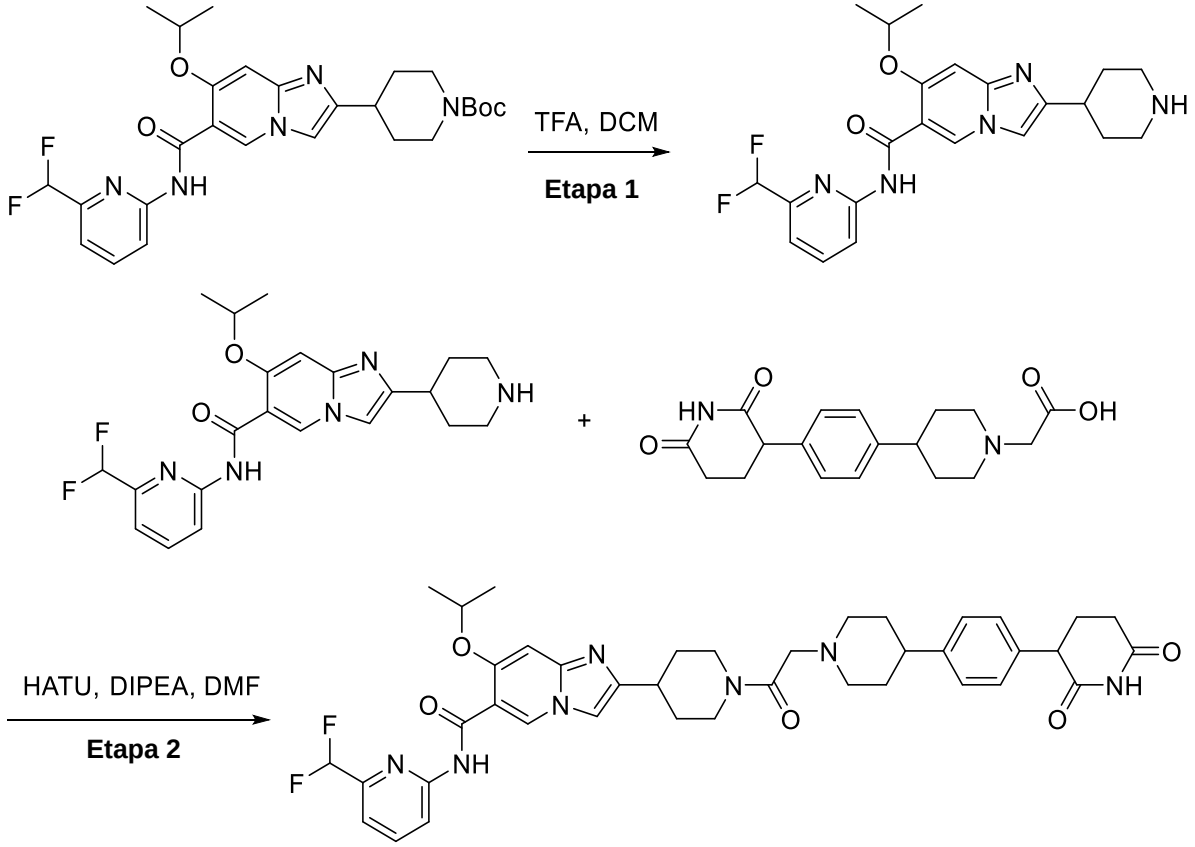
A una solución de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (630 mg, 1,56 mmol) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (418,90 mg, 3,12 mmol) en DMF (8 mL) se añadió HATU (890,57 mg, 2,34 mmol) y DIPEA (1,01 g, 7,81 mmol, 1,36 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas mientras se controlaba por LC-MS. Se añadió HATU adicional (890,57 mg, 2,34 mmol) y pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (418,90 mg, 3,12 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante otras 16 horas, hasta que LC- MS confirmó el consumo completo del reactivo. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 4-(7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,54 mmol, 98,60 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 520,3 $[M+H]^+$.

4-[7-isopropoxi-6-[(1-metilpirazol-3-il)carbamoil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



La síntesis fue idéntica a la de 4-(7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, excepto que se usó 1- metilpirazol-3-amina en lugar de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina en la etapa 2. LC-MS (ES^+): *m/z* 483,89 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68 Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

A una solución de 4-[6-[[6-(difluorometil)-2-piridil]carbamoil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 377,66 µmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (430,61 mg, 3,78 mmol, 290,95 µl) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir el producto bruto, que se

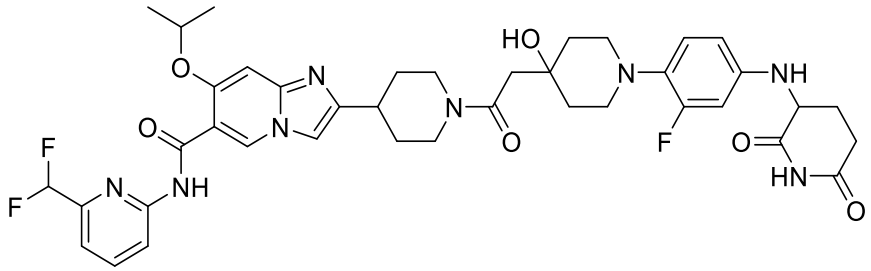
trituró con éter dietílico (5 mL) para producir sal de TFA de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,200 g, 364,32 µmol, 96,47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ES^+): *m/z* 430,23 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de sal de TFA de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,180 g, 331,20 µmol) y sal de TFA del ácido 2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acético (147,18 mg, 331,20 µmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (128,41 mg, 993,59 µmol, 173,06 µL) seguido de HATU (188,90 mg, 496,79 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló mediante LC-MS. Después de consumir el material de partida, la mezcla se concentró en Genevac® para eliminar el disolvente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para producir sal de TFA de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (36,9 mg, 40,77 µmol, 12,31 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,99 (t, *J* = 34,8 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 16,4 Hz, 3H), 3,38 (m, 5H), 3,00 (m, 7H), 2,10 (m, 8H), 1,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H).1,43 (m, *J* = 5,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 742,18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69 El compuesto del ejemplo 69 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68

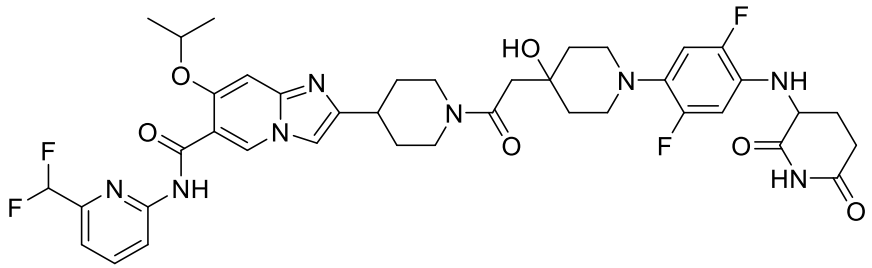


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]- 4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,93 - 10,69 (m, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,37 (br d,*J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,47 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 7,05 - 6,73 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,44 - 6,38 (m, 1H), 5,77 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 5,03 - 4,88 (m, 2H), 4,50 (br d,*J* = 11,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 4H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 3H), 1,90 - 1,82

(m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 3H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,45 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 791,3 $[M+H]^+$.

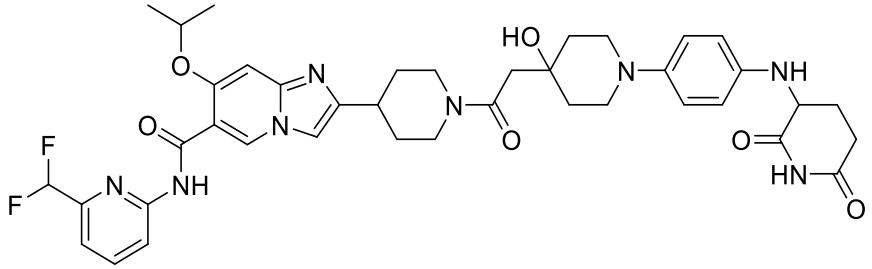
Ejemplo 70 El compuesto del ejemplo 70 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenilo]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,10 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,45 - 8,27 (m, 1H), 8,10 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 - 6,85 (m, 2H), 6,74 (dd,*J* = 8,4, 14,4 Hz, 1H), 5,09 - 4,92 (m, 1H), 4,57 (br d,*J* = 13,2 Hz, 1H), 4,36 (br dd,*J* = 6,0, 10,8 Hz, 1H), 4,18 (br d,*J* = 13,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 4H), 2,82 - 2,65 (m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 4H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,54 (m, 4H), 1,41 (d,*J* = 3,6 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 809,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71 El compuesto del ejemplo 71 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68

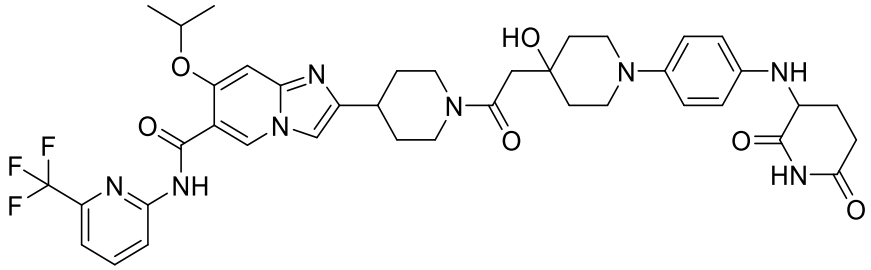


N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4 -piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,07 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,10 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 6,77 (br d,*J* = 8,8 Hz, 2H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,56 (br d,*J* = 12,4 Hz, 1H), 4,40 (br dd,*J* = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,36 - 3,07 (m, 5H), 2,93 - 2,57 (m, 5H), 2,16 - 2,04 (m, 5H), 1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,42 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 773,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72 El compuesto del ejemplo 72 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis

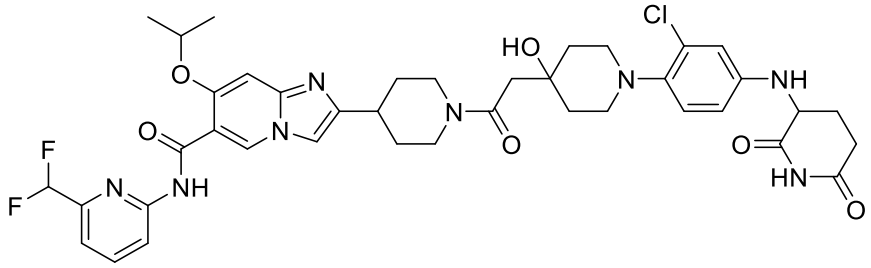
del Ejemplo 68



2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi -N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,21 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,58 - 8,35 (m, 1H), 8,19 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,40 (br dd,*J* = 4,8, 12 Hz, 1H), 4,16 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,25 - 3,13 (m, 4H), 2,83 - 2,56 (m, 5H), 2,22 - 2,03 (m, 6H), 1,92 (br dd,*J* = 4,2, 12,4 Hz, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,41 (br d, *J* = 4,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 791,2 [M+H]$^+$.

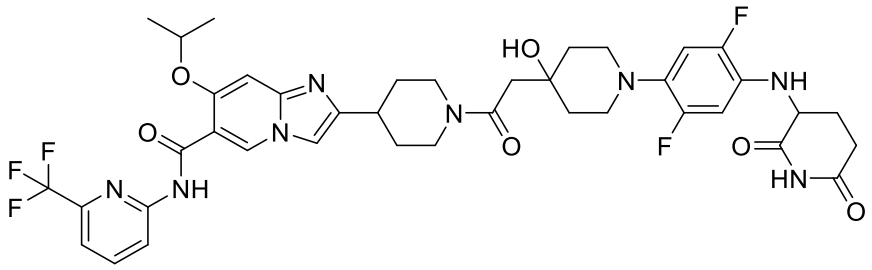
Ejemplo 73 El compuesto del ejemplo 73 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil] -N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,10 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,10 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,51 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,04 (br d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 6,62 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1 H) 4,98 - 5,06 (m, 1 H) 4,57 (br d, J=12,8 Hz, 1 H) 4,31 (dd, J=11,6, 5,2 Hz, 2 H) 4,19 (br d, J=13,2 Hz, 2 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 2,85 - 3,03 (m, 4 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 2,03 - 2,12 (m, 3 H) 1,76 - 1,91 (m, 3 H) 1,63 - 1,74 (m, 3 H) 1,56 (dd, J=12, 3,2 Hz, 1 H) 1,41 (d, J=3,6 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 806,31 [M+H]$^+$.

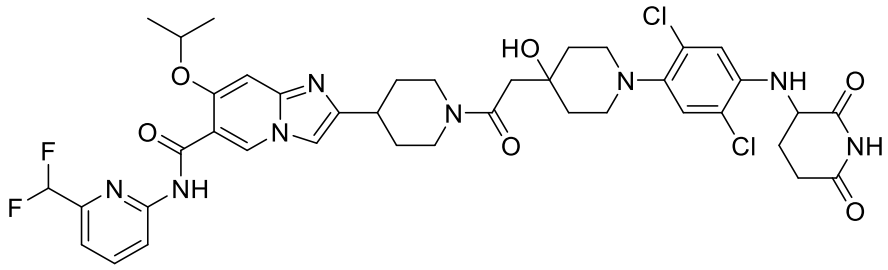
Ejemplo 74 El compuesto del ejemplo 74 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4 -piperidil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (br d,*J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d,*J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,85 (dd,*J* = 8,0, 12,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,65 (m, 1H), 5,52 - 5,43 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,95 (m,*J*1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,90 (br d,*J* = 5,2 Hz, 4H), 2,80 - 2,66 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 4H), 1,80 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,54 - 1,48 (m, 1H), 1,44 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 827,2 [M+H]$^+$.

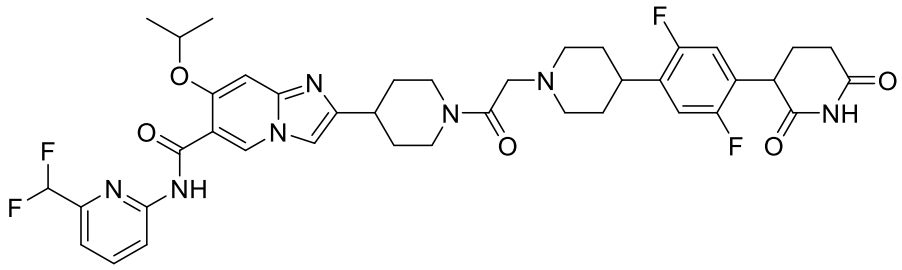
Ejemplo 75 El compuesto del ejemplo 75 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[1-[2,5-dicloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4- piperidil]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (t,*J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d,*J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,04 - 6,74 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,96 (td,*J* = 6,0, 12,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 6H), 2,10 - 1,98 (m, 8H), 1,80 - 1,60 (m, 6H), 1,45 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 841,1 [M+H]$^+$.

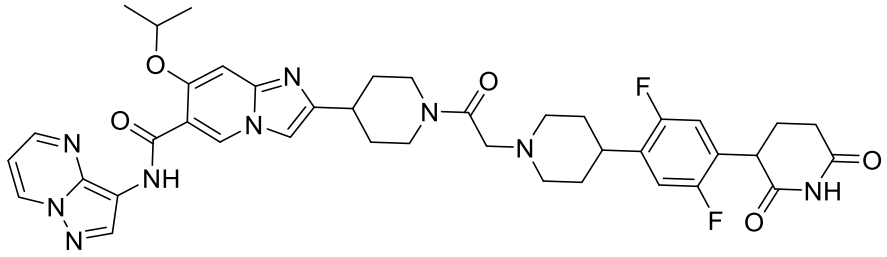
Ejemplo 76 El compuesto del ejemplo 76 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-1 -piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,89 (br s, 1 H) 10,86 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 8,37 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,08 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 6,73 - 7,04 (m, 1 H) 4,90 - 5,02 (m, 1 H) 4,40 (d, J=12,8 Hz, 1 H) 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1 H) 4,03 (dd, J=12,8, 4,8 Hz, 1 H) 3,26 (br s, 1 H) 3,11 - 3,22 (m, 2 H) 2,91 - 2,99 (m, 3 H) 2,68 - 2,82 (m, 4 H) 2,55 (d, J=3,2 Hz, 1 H) 2,21 (dd, J=13,2, 3,6 Hz, 1 H) 2,11 - 2,18 (m, 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 5 H) 1,45 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 778,4 $[M+H]^+$.

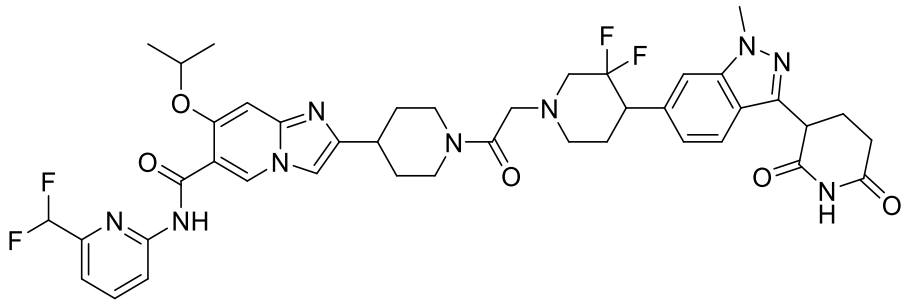
Ejemplo 77 El compuesto del ejemplo 77 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,93 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 9,50 - 9,70 (m, 1 H) 9,36 (s, 1 H) 9,12 (dd, J= 7,2, 1,6 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,57 (dd, J=4,0, 1,6 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 5,05 - 5,22 (m, 1 H) 4,46 - 4,52 (m, 1 H) 4,29 - 4,45 (m, 2 H) 4,07 (dd, J=12,8, 4,8 Hz, 1 H) 3,78 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,27 - 3,35 (m, 1 H) 3,08 - 3,26 (m, 5 H) 2,90 - 2,98 (m, 1 H) 2,70 - 2,81 (m, 1 H) 2,56 - 2,60 (m, 1 H) 2,21 - 2,30 (m, 1 H) 2,07 - 2,18 (m, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 3 H) 1,66 - 1,91 (m, 2 H) 1,57 - 1,65 (m, 1 H) 1,55 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,4 $[M+H]^+$.

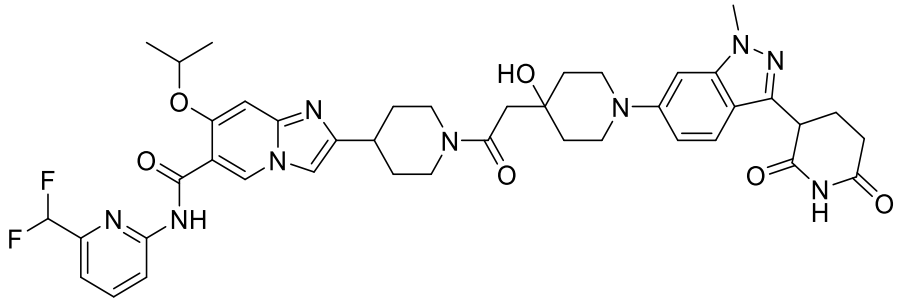
Ejemplo 78 El compuesto del ejemplo 78 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il] -3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,09 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H) 9,19 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 8,29 - 8,42 (m, 1 H) 8,10 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=11,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,09 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,73 - 7,06 (m, 1 H) 4,96 - 5,08 (m, 1 H) 4,48 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 4,37 (dd, J=10,0, 5,2 Hz, 1 H) 4,02 - 4,08 (m, 1 H) 4,00 (d, J=1,6 Hz, 3 H) 3,12 - 3,31 (m, 4 H) 2,80 - 2,88 (m, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 3 H) 2,56 - 2,61 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 4 H) 1,92 - 2,25 (m, 5 H) 1,52 - 1,76 (m, 2 H) 1,42 (s, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 832,4 $[M+H]^+$.

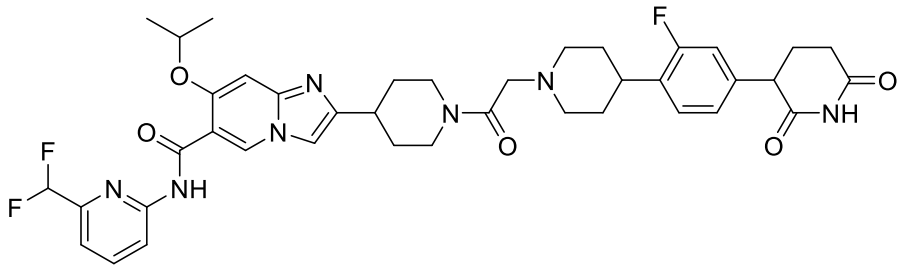
Ejemplo 79 El compuesto del ejemplo 79 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-indazol-6-il] -4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,10 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,08 - 6,77 (m, 3H), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,26 (br dd, *J* = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 4H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,68 - 2,64 (m, 1H), 2,62 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,06 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,65 (br dd, *J* = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,40 (br d, *J* = 2,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 812,4 $[M+H]^+$.

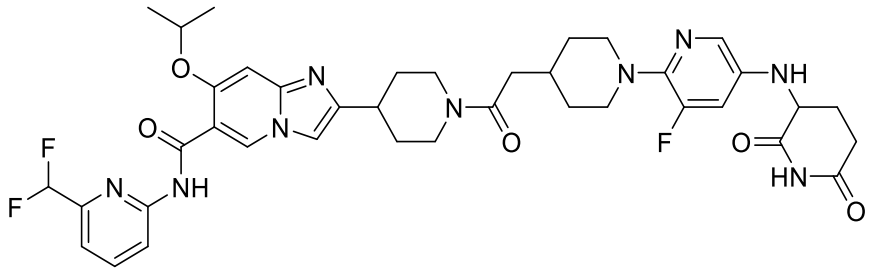
Ejemplo 80 El compuesto del ejemplo 80 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 - 10,79 (m, 2H), 9,12 - 9,09 (m, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (s, 3H), 4,99 - 4,91 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,17 (br dd, *J* = 0,8, 12,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,28 - 3,07 (m, 3H), 3,00 - 2,89 (m, 3H), 2,82 - 2,56 (m, 5H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,78 - 1,47 (m, 5H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 760,4 [M+H]$^+$.

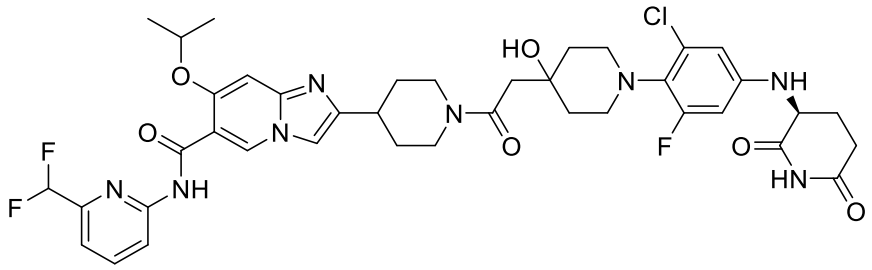
Ejemplo 81 El compuesto del ejemplo 81 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridilo]-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,10 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1 H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 8,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 - 6,75 (m, 2H), 5,01 (b r d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,53 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,30 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,28 (br d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,51 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 4H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,12 - 2,00 (m, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,75 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,40 (br d, *J* = 3,6 Hz, 6H), 1,29 - 1,11 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 776,3 [M+H]$^+$.

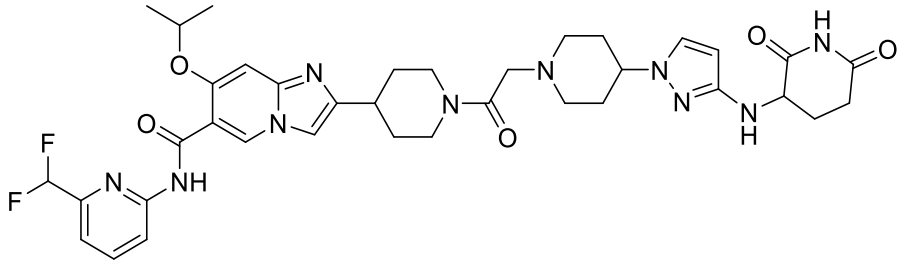
Ejemplo 82 El compuesto del ejemplo 82 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4- piperidil]acetil]-4-piperidil]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,94 - 10,72 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 - 6,73 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (dd, *J* = 2,5, 15,0 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,11 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 4H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 5H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 825,3 [M+H]$^+$.

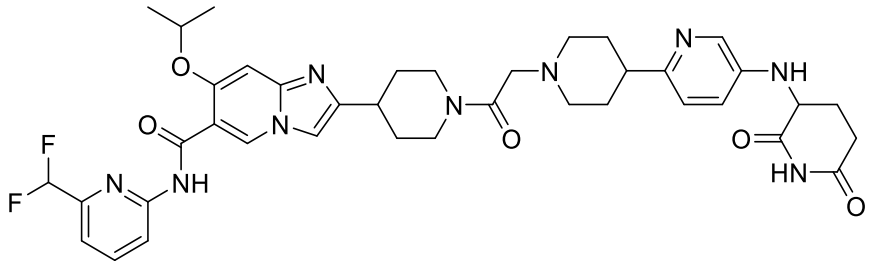
Ejemplo 83 El compuesto del ejemplo 83 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino] pirazol-1-il]-1 -piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,09 (s, 1H), 10,82 - 10,77 (m, 1H), 9,79 - 9,65 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,09 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,08 - 6,71 (m, 1H), 5,64 - 5,57 (m, 1H), 4,97 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 3H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 1H), 3,61 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,06 (m, 8H), 1,94 (dt, *J* = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,41 (br s, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 747,3 [M+H]$^+$.

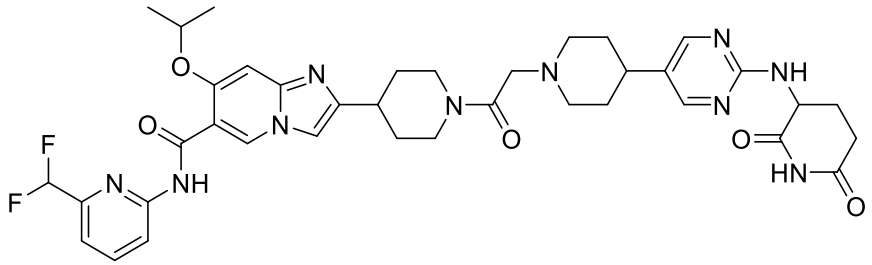
Ejemplo 84 El compuesto del ejemplo 84 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1- piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,73 (m, 4H), 5,92 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 7H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,23 (s, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 758,3 [M+H]$^+$.

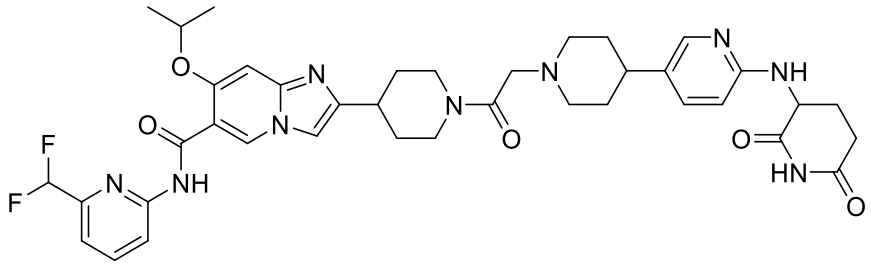
Ejemplo 85 El compuesto del ejemplo 85 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[2-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino] pirimidin-5-il]-1 -piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 - 6,71 (m, 1H), 4,95 (td, *J* = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,63 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 1H), 2,09 (dt, *J* = 3,6, 12,8 Hz, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,48 (br s, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 759,3 [M+H]$^+$.

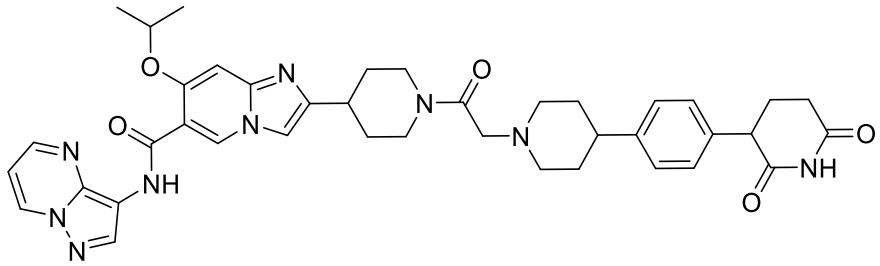
Ejemplo 86 El compuesto del ejemplo 86 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-piridil]-1- piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,36 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 6,56 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 4H), 2,09 - 1,96 (m, 6H), 1,87 - 1,75 (m, 4H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (br d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 1,05 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 758,5 [M+H]$^+$.

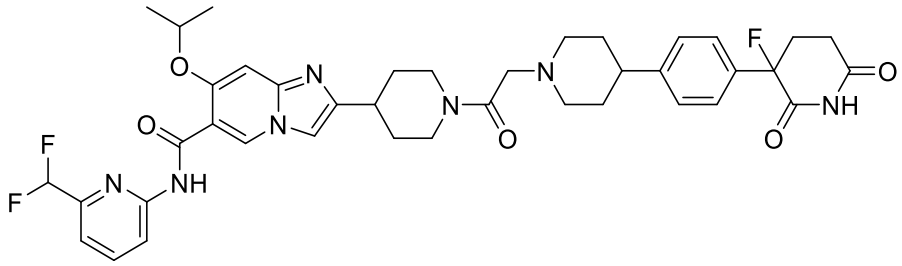
Ejemplo 87 El compuesto del ejemplo 87 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1, 5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,11 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,56 (q, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,09 (m, *J* = 15,4 Hz, 1H), 6,9-7,3 (m, 6H), 5,08 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,55 (d, *J* = 31,5 Hz, 4H), 3,14 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 2,80 (m, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,11 (m, 8H), 1,54 (m, 8H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 732,24 [M+H]$^+$.

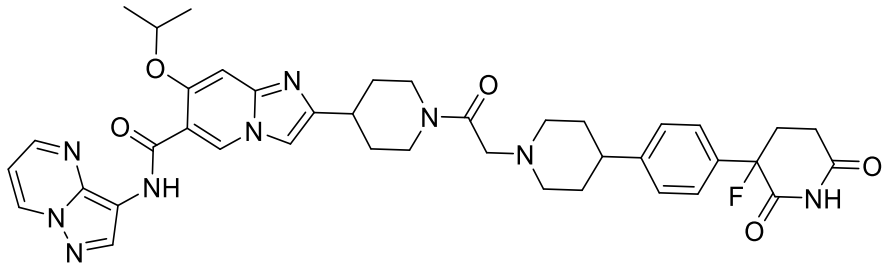
Ejemplo 88 El compuesto del ejemplo 88 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil) fenil]-1-piperidil] acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H), 2,28 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,87 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,58 (d, *J* = 51,5 Hz, 3H), 1,44 (m, 7H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 760,26 [M+H]$^+$.

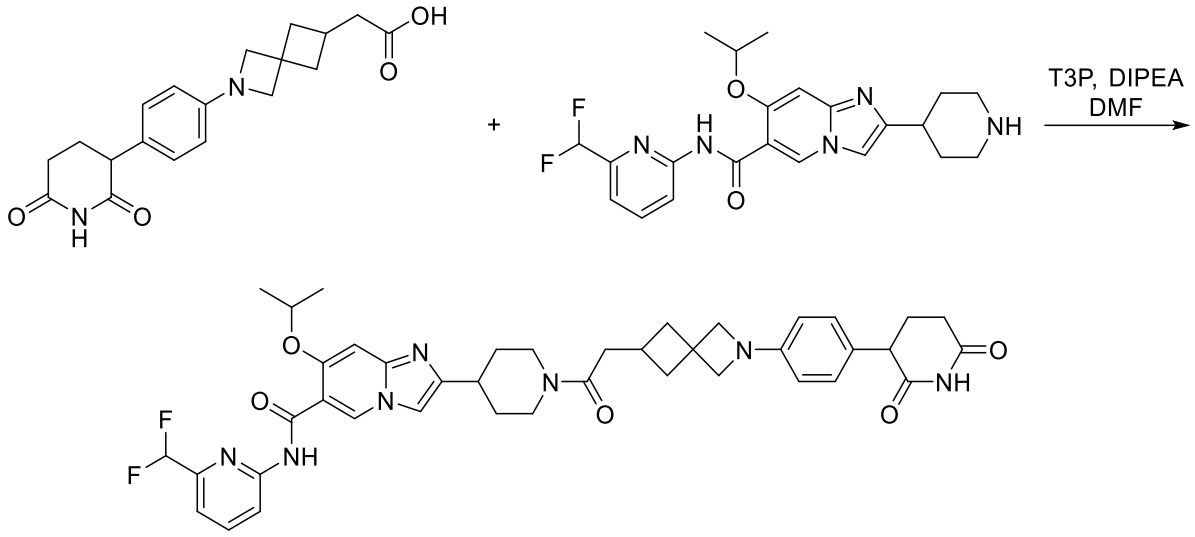
Ejemplo 89 El compuesto del ejemplo 89 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-[1-[2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,10 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,01 (m, 6H), 2,69 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,33 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,07 (m, 5H), 1,73 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 7H), 1,32 (t, *J* = 13,7 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 750,33 [M+H]$^+$.

Ejemplo 90 Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3.3] heptan-6-il]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



A una solución agitada de ácido 2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il]acético (0,12 g, 350,48 µmol) y sal de TFA de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (150,52 mg, 276,95 µmol) en DMF (10 mL) se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (135,89 mg, 1,05 mmol, 183,14 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró en Genevac a 50 °C. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa mediante el uso del siguiente método.

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua

Fase móvil B: 100 % de acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/%B): 0/10,3/20,16,3/39,5,16,4/98,18,4/98,18,5/10,22/10

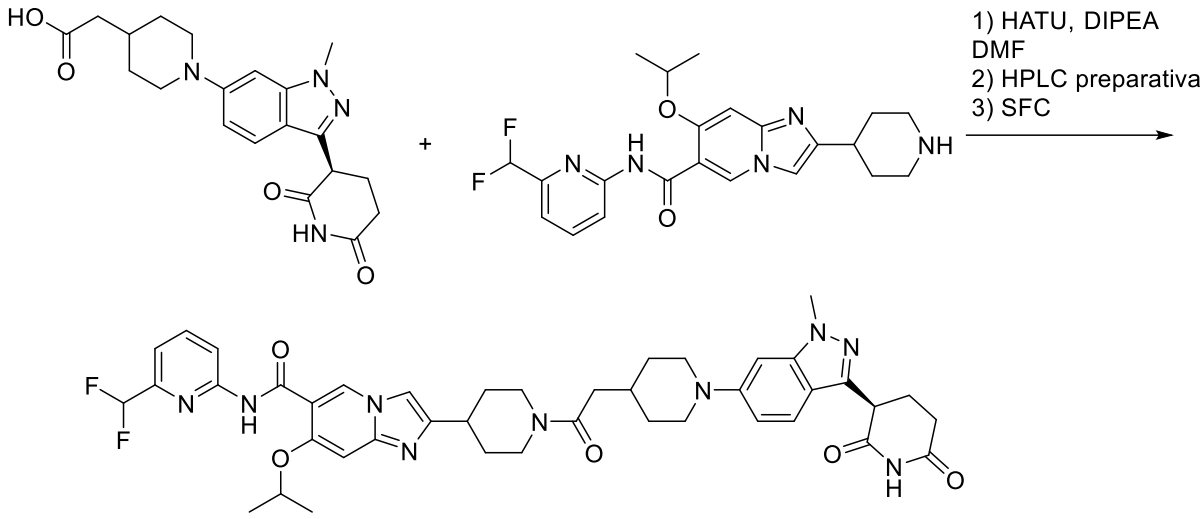
Flujo: 17 mL/min.

Solubilidad: THF+AGUA.

A continuación, las fracciones se liofilizaron para proporcionar N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2 -azaespiro[3.3]heptan-6-il]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (15 mg, 19,87 umol, 5,67 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,50 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,43 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,01 (m, 6H), 1,44 (m, 10H), 0,91 (s, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 754,16 [M+H]$^+$.

Ejemplo 91 Síntesis de

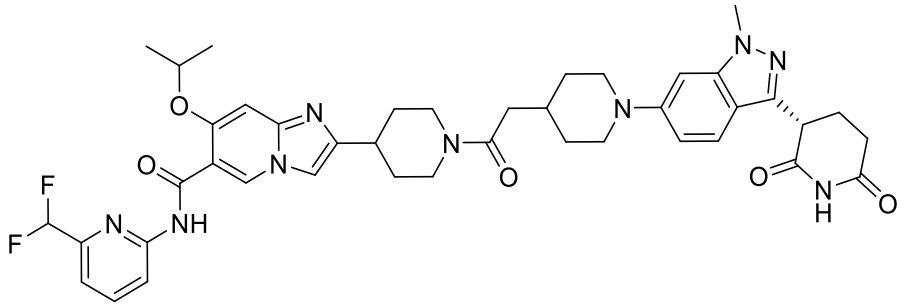
(*R*)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



A una solución de ácido (*R*)-2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)acético (100 mg, 260,13 µmol) y N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (111,71 mg, 260,13 µmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (118,69 mg, 312,15 µmol) y DIPEA (168,10 mg, 1,30 mmol, 226,55 µL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo completo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua con TFA) para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente por SFC (Columna: (S,S)Whelk-O1 100×4,6 mm ID, 3,5 um; Fase móvil: Fase A para CO2 y Fase B para IPA+ACN (0,05 % DEA); Gradiente elución: 60 % IPA+ACN (0,05 % DEA) en CO2; Velocidad de flujo: 3 mL/min; Detector: PDA Temperatura de columna: 35 C; Contrapresión: 100 bar) para proporcionar (*R*)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-ilo)acetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (25,73 mg, 30,65 µmol, 11,78 % de rendimiento) como un sólido gris.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,86 (s, 2 H) 9,11 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,08 (br t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 6,76 - 7,03 (m, 3 H) 4,89 - 5,01 (m, 1 H) 4,48 (br d, J=12,8 Hz, 1 H) 4,21 - 4,30 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,78 (br d, J=11,6 Hz, 2 H) 3,30 - 3,32 (m, 1 H) 3,16 - 3,22 (m, 1 H) 2,91 - 2,97 (m, 1 H) 2,71 - 2,77 (m, 3 H) 2,60-2,63 (m, 2 H) 2,31 - 2,36 (m, 3 H) 2,14 - 2,18 (m, 1 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 1,88 - 1,95 (m, 1 H) 1,80 (d, J=12,0 Hz, 2 H) 1,49 - 1,60 (m, 2 H) 1,45 (d, J=6,0 Hz, 6 H) 1,34 - 1,38 (m, 1 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92 Síntesis de (*S*)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metilo) -1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



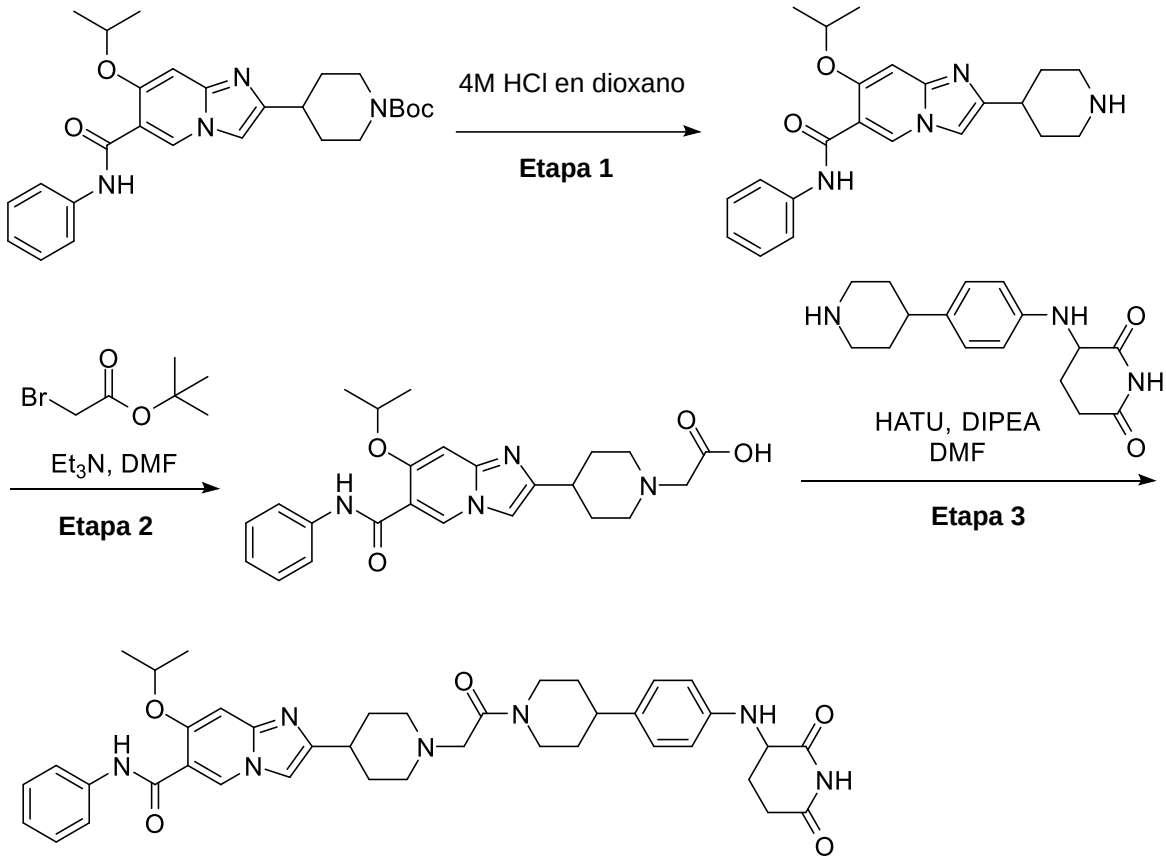
A una solución de ácido (*S*)-2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-4-il)acético (70 mg, 182,09 µmol) en DMF (2 mL) se añadieron HATU (103,85 mg, 273,13 µmol), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (117,67 mg, 910,44 µmol, 158,58 µL) y N-(6 -(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (101,66 mg, 236,72 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas.

Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (GX-D, Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 mm×3 um, agua (10 mM NH_4HCO_3)-ACN, Comienzo B:32 Fin B: 62 Tiempo de gradiente (min): 8 min**)** para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente por SFC (ACSWH-PREP-SFC-B, REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm×25mm,10um), IPA-CAN, Comienzo B:75 Fin B:75 Tiempo de gradiente (min): 13 min) para producir (*S*)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo)-1-metil-1H-indazol-6 -il)piperidin-4-il)acetil) piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (48,69 mg, 59,32 µmol, 32,58 % de rendimiento) como un sólido gris.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,92 - 10,76 (m, 2H), 9,16 - 9,05 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,05 - 6,72 (m, 3H), 4,96 (quin, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 5,1, 9,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 3H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,81 - 2,57 (m, 6H), 2,37 - 2,19 (m, 4H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,47 - 1,43 (m, 6H), 1,41 - 1,30 (m, 2H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 796,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93 Síntesis de 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]- 7-iso

propoxi-N-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

A una solución de 4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 835,80 µmol) se añadió HCl en dioxano (4 M, 1,04 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 0,5 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo mostrado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto 7-isopropoxi-N-fenil-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (317 mg, 816,57 µmol, 97,70 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES^+): *m/z* 379,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

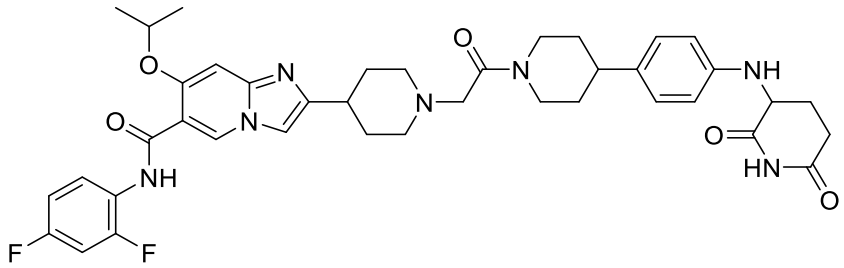
A una solución de 7-isopropoxi-N-fenil-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (250 mg, 660,56 µmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (154,61 mg, 792,67 µmol, 116,25 µL) en DMF (5 mL) se añadió trietilamina (334,21 mg, 3,30 mmol, 460,35 µL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×3), se secaron en sulfato

de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO®; 12 g de SepaFlash® Silica Flash Column, acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo como eluyente a 60 mL/min). Se obtuvo el compuesto 2-[4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-piperidil]acetato de terc-butilo (110 mg, 213,21 µmol, 32,28 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 493,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de ácido 2-[4-[7-isopropoxi-6-(fenilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-piperidil]acético (70 mg, 160,37 µmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (207,26 mg, 1,60 mmol, 279,32 µL). Se añadió HATU (91,46 mg, 240,55 µmol) después de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas antes de añadir 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (55,30 mg, 192,44 µmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas más. Después del consumo completo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DMF y el residuo se purificó por HPLC preparativa (ACSWH-GX-k/Phenomenex Gemini-NX C18 75x30mmx3um / agua (0,225 % FA)-ACN/Comienzo B: 8- Fin B: 38/Tiempo de gradiente (min): 7). Se obtuvo el compuesto sal de ácido fórmico de 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7- isopropoxi -N-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (41,1 mg, 54,66 µmol, 34,09 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,76 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,69 (br d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,67 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,84 (td, *J* = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,49 (br d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 3H), 2,92 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,09 (td, *J* = 4,3, 8,5 Hz, 1H), 1,98 (br t, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 4H), 1,53 (br dd, *J* = 2,8, 12,5 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): *m/z* 706,4 $[M+H]^+$.

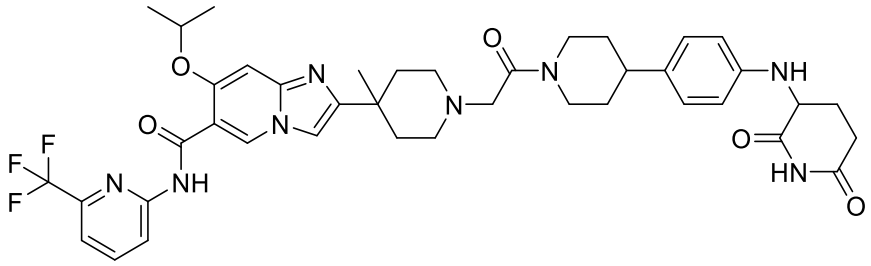
Ejemplo 94 El compuesto del ejemplo 94 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



N-(2,4-difluorofenil)-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo- etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 10,23 - 10,11 (m, 1H), 9,65 - 9,50 (m, 1H), 9,33 - 9,20 (m, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 5,15 - 5,03 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 2,82 - 2,53 (m, 4H), 2,37 - 2,16 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,48 - 1,44 (S, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 742,4 [M+H]$^+$.

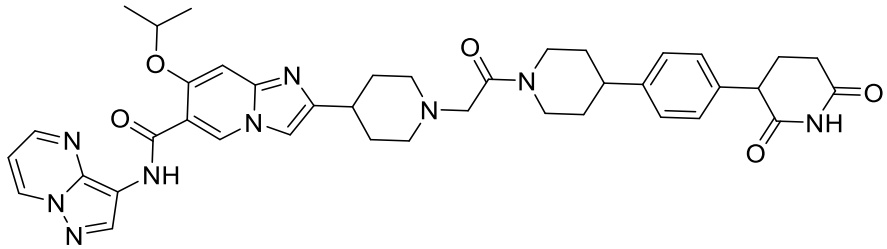
Ejemplo 95 El compuesto del ejemplo 95 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-metil-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H) 10,78 (s, 1H), 9,51 (s, 1H) 9,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20-7,98 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,68 (t, *J* = 28,9 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,50-4,36 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,77-2,43 (m, 5H) 2,25 -2,07 (m, 4H) 1,81 (m, 3H), 1,41- 1,20 (m, 11H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 789,40 [M+H]$^+$.

Ejemplo 96 El compuesto del ejemplo 96 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93

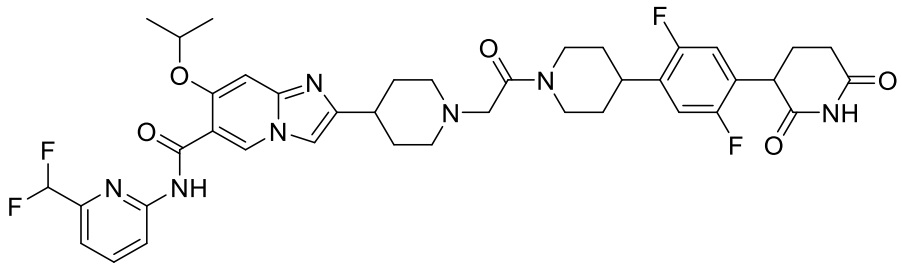


2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N -pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,83 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,77 - 9,56 (m, 1H), 9,42 - 9,25 (m, 1H), 9,12 (dd,*J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (dd,*J* = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,10 (dd,*J* = 4,0, 7,0 Hz, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 1H), 4,55 (br d,*J* = 12,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 4H), 3,35 - 3,08 (m, 5H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,15 (m, 4H), 2,15 - 1,97 (m, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 2H),

1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,55 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 732,2 [M+H]$^+$.

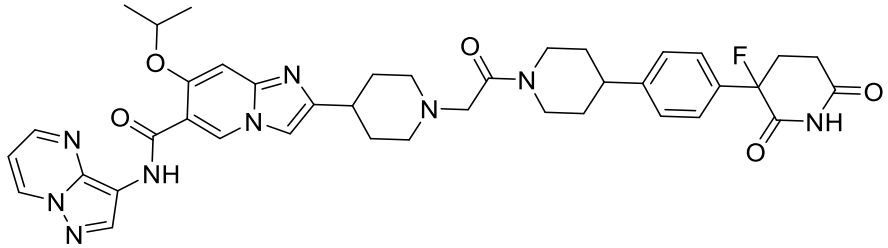
Ejemplo 97 El compuesto del ejemplo 97 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-1 -piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,92 (br s, 1 H) 9,59 - 9,79 (m, 1 H) 9,11 - 9,25 (m, 1 H) 8,25 - 8,43 (m, 1 H) 8,10 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 8,00 (br s, 1 H) 7,51 (d, J= 6,8 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,13 - 7,28 (m, 2 H) 6,72 - 7,08 (m, 1 H) 4,92 - 5,05 (m, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 1 H) 4,33 - 4,47 (m, 2 H) 4,03 - 4,08 (m, 1 H) 3,66 - 3,67 (m, 1 H) 3,11 - 3,30 (m, 6 H) 2,65 - 2,91 (m, 3 H) 2,20 - 2,37 (m, 4 H) 1,95 - 2,14 (m, 3 H) 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,43 (br s, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 778,4 [M+H]$^+$.

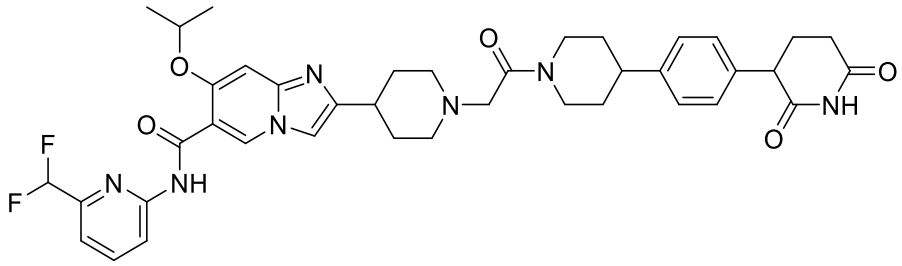
Ejemplo 98 El compuesto del ejemplo 98 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



2-[1-[2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7 -isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (q, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 9,1 Hz, 3H), 7,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,06 (q, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,87 (q, *J* = 15,7 Hz, 4H), 2,68 (q, *J* = 10,6 Hz, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,03 (d, *J* = 31,6 Hz, 2H), 1,81 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,54 (m, 5H), 1,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 35,2 Hz, 1H), 0,85 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 750,16 [M+H]$^+$.

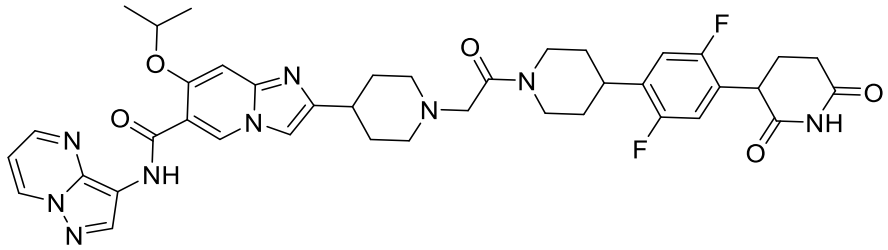
Ejemplo 99 El compuesto del ejemplo 99 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-2-oxo -etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 9,52 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,99 (t, J = 69,4 Hz, 6H), 2,10 (m, 7H), 1,84 (m, 2H), 1,64 (m, 9H), 1,44 (m, 7H). LC-MS (ES$^-$): *m/z* 740,25 [M-H]$^-$.

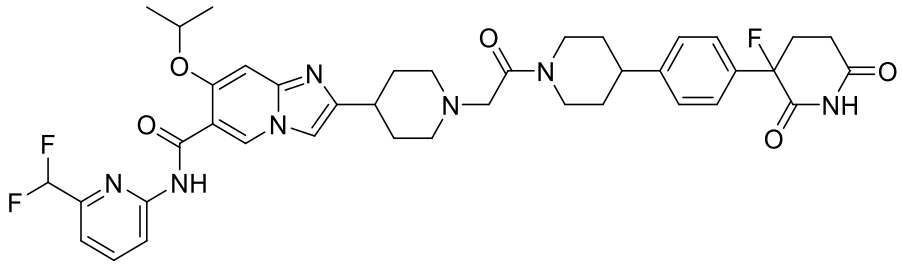
Ejemplo 100 El compuesto del ejemplo 100 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2,5-difluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,94 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 9,59 - 9,74 (m, 1 H) 9,31 - 9,38 (m, 1 H) 9,12 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,57 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 5,07 - 5,19 (m, 1 H) 4,55 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 4,33 - 4,44 (m, 3 H) 4,06 (dd, J=12,4, 4,4 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=14,8 Hz, 1 H) 3,63 - 3,69 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,16 (d, J=3,6 Hz, 1 H) 2,78 - 2,91 (m, 2 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 2,57 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 2,28 - 2,34 (m, 2 H) 2,20 - 2,26 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 3 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,55 (d, J=6,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 768,3 [M+H]$^+$.

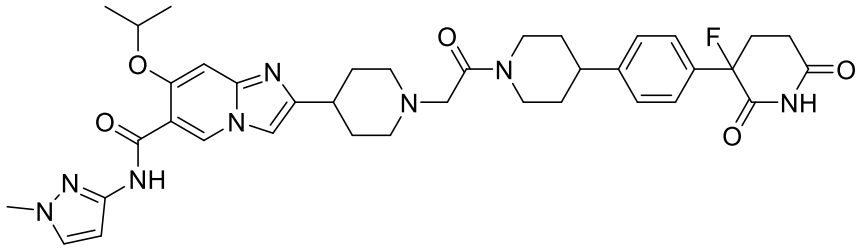
Ejemplo 101 El compuesto del ejemplo 101 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil] -2-oxo-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,20-6,35 (m, 6H), 5,08 (m, *J* = 14,2 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 16,9 Hz, 2H), 3,70 (q, *J* = 22,1 Hz, 1H), 2,83 (m, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,26 (d, *J* = 15,6 Hz, 4H), 2,05 (t, *J* = 12,1 Hz, 4H), 1,89 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,43-1,90 (m, 10H), 1,24 (s, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 760,16 [M+H]$^+$.

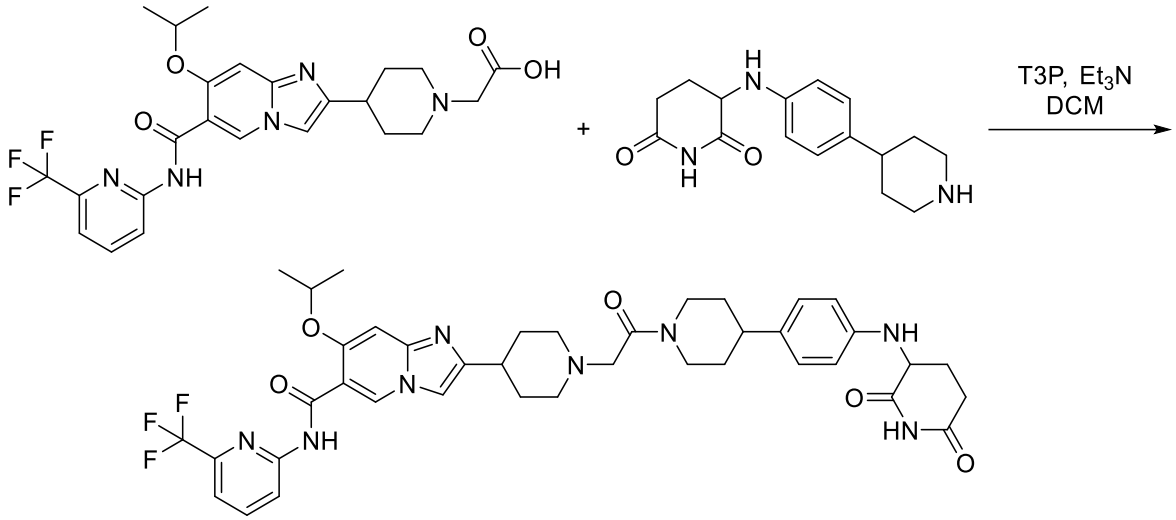
Ejemplo 102 El compuesto del ejemplo 102 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 93



2-[1-[2-[4-[4-(3-fluoro-2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7 -isopropoxi-N-(1-metilpirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

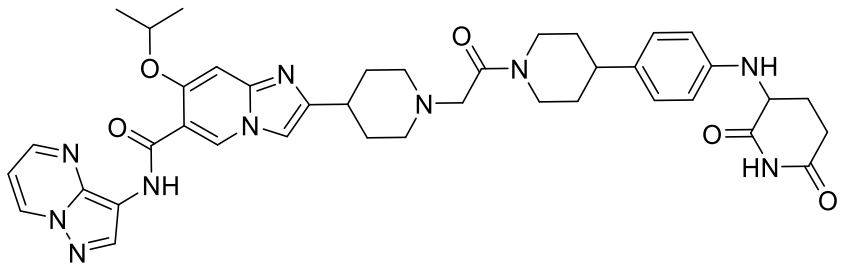
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,62 (d, *J* = 22,1 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,96-7,65 (m, *J* = 22,9 Hz, 6H), 6,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,98 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11-3,78 (m, 7H), 2,83 (m, 4H), 2,49-1,90 (m, 5H), 1,66 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,42 (m, 7H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 713,51 [M+H]$^+$.

Ejemplo 103 Síntesis de 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-ilo)-7-isopropoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



A una solución de ácido 2-[4-[7-isopropoxi-6-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]carbamoil] imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-piperidil]acético (70 mg, 138,48 µmol) en DCM (2 mL) se añadió N,N-dietiletanamina (56,05 mg, 553,92 µmol, 77,21 µL), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4, 6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (110,15 mg, 207,72 µmol, 60 % en peso) y 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona (59,69 mg, 207,72 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Después del consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (ACSWH-GX-N, Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10um, agua (TFA al 0,1 %)-ACN, Comienzo B: 20, Fin B: 50, Tiempo de gradiente (min): 10 min. Se obtuvo el compuesto de sal de TFA de 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)-7- isop ropoxi-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (54,91 mg, 61,78 µmol, 44,61 % de rendimiento) como un sólido verde. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,18 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,75 - 9,53 (m, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 1H), 8,51 - 8,40 (m, 1H), 8,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,96 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,63 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,52 - 4,26 (m, 4H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,81 - 2,66 (m, 4H), 2,35 - 2,22 (m, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 4H), 1,92 - 1,74 (m, 4H), 1,63 - 1,48 (m, 2H), 1,41 (br d, *J* = 4,8 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 775,2 $[M+H]^+$.

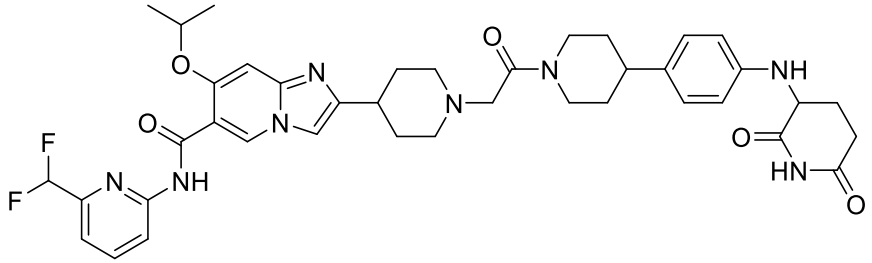
Ejemplo 104 El compuesto del ejemplo 104 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7- isopropoxi -N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,76 - 9,54 (m, 1H), 9,40 - 9,31 (m, 1H), 9,12 (dd,*J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (dd,*J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,97 (br d,*J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (br d,*J* = 8,4 Hz, 2H), 5,20 - 5,07 (m, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,28 (br dd,*J* = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,20 (br d,*J* = 12,0 Hz, 4H), 2,84 - 2,62 (m, 4H), 2,34 - 2,20 (m, 3H), 2,13 - 1,98 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,90 (br s, 1H), 1,55 (d,*J* = 6,0 Hz, 6H), 1,44 - 1,36 (m, 1H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 747,3 [M+H]$^+$.

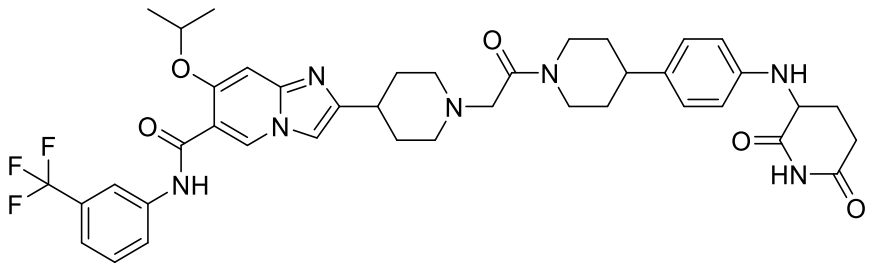
Ejemplo 105 El compuesto del ejemplo 105 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103



N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]- 2-oxo -etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,11 - 11,00 (m, 1H), 10,81 - 10,72 (m, 1H), 9,75 - 9,55 (m, 1H), 9,25 - 9,11 (m, 1H), 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,10 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,51 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,63 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,55 - 4,27 (m, 4H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 5H), 2,78 - 2,55 (m, 4H), 2,34 - 2,18 (m, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 757,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 106 El compuesto del ejemplo 106 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103

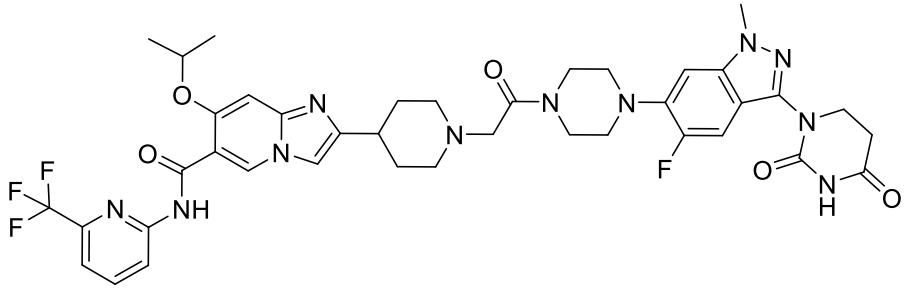


2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7- isopropoxi -N-[3-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,70 - 9,54 (m, 1H), 9,13 - 9,07

(m, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,88 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (br t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,64 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 4H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 5H), 2,81 - 2,62 (m, 4H), 2,35 - 2,19 (m, 3H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,41 (br d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 774,3 [M+H]$^+$.

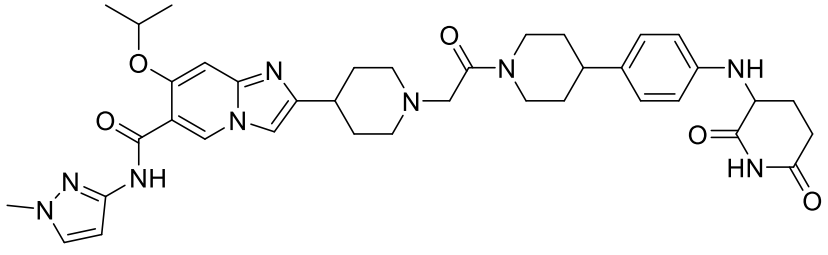
Ejemplo 107 El compuesto del ejemplo 107 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103



2-[1-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]-2-oxo -etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,14 (br s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,70 - 9,49 (m, 1H), 9,24 - 9,08 (m, 1H), 8,59 - 8,40 (m, 1H), 8,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 1H), 4,41 (br s, 2H), 3,98 - 3,94 (m, 3H), 3,91 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,65 (br dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 4H), 3,14 (br s, 4H), 2,75 (br t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,37 - 2,19 (m, 3H), 2,11 - 1,86 (m, 2H), 1,42 (br d, *J* = 5,6 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 834,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 108 El compuesto del ejemplo 108 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103

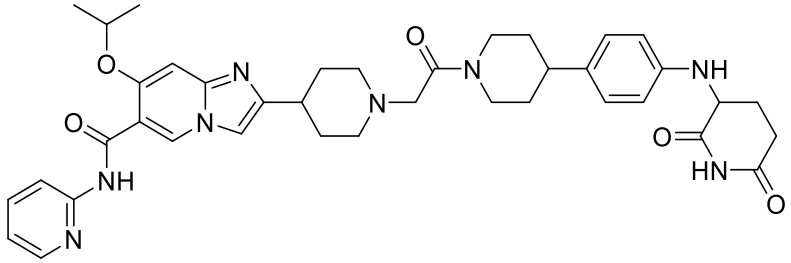


2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7- isopropoxi-N-(1-metilpirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 9,75 - 9,54 (m, 1H), 9,23 - 9,08 (m, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 6,97 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 - 6,58 (m, 3H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,52 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,24

(m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 4H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 2,37 - 2,18 (m, 4H), 2,14 - 2,00 (m, 3H), 1,82 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,00 - 0,92 (m, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 710,2 $[M+H]^+$.

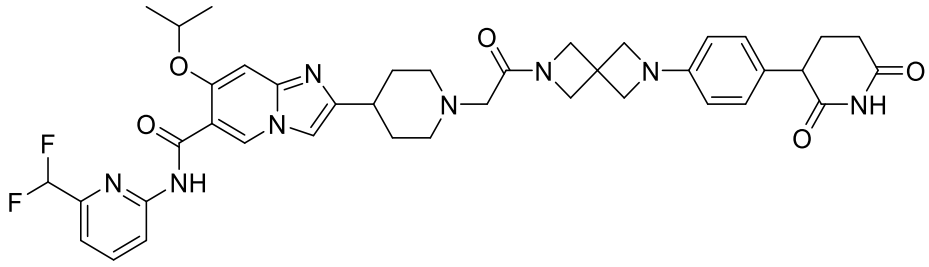
Ejemplo 109 El compuesto del ejemplo 109 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7- isopropoxi -N-(2-piridil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,75 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,38 (br d,*J* = 4,6 Hz, 1H), 8,25 (br d,*J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (br t,*J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,17 (dd,*J* = 4,9, 7,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (br d,*J* = 8,3 Hz, 2H), 6,61 (br d,*J* = 8,2 Hz, 2H), 5,66 (d,*J* = 7,5 Hz, 1H), 4,96 (quin,*J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,17 (d,*J* = 5,1 Hz, 2H), 3,03 (br d,*J* = 8,1 Hz, 2H), 2,90 (br d,*J* = 10,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,60 (br d,*J* = 13,4 Hz, 3H), 2,54 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 3H), 1,97 (br t,*J* = 13,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 4H), 1,52 (br d,*J* = 12,2 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,23 (s, 1H). LC-MS (ES^+): *m/z* 707,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110 El compuesto del ejemplo 110 se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 103



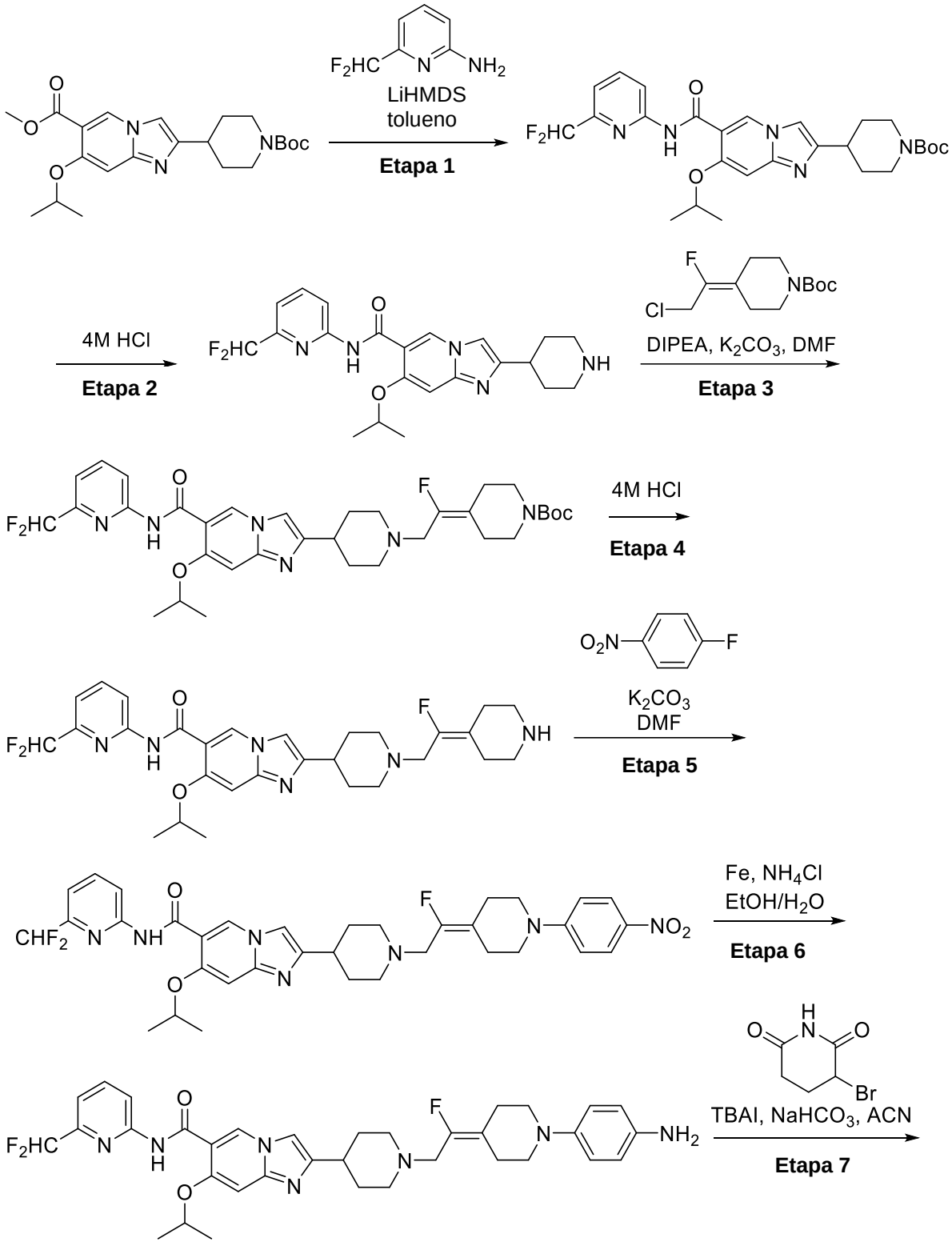
Para la etapa 3, se usó DIPEA y DMF en lugar de trietilamina y DCM.

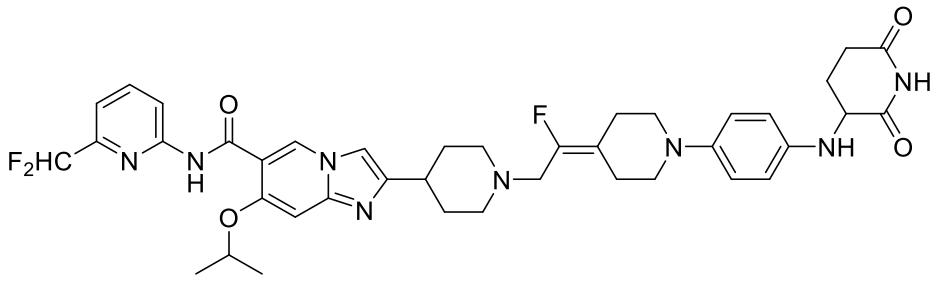
N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[6-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]-2,6-diazaespiro[3.3] heptan-2-il]-2-oxo-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (q, *J* = 36,7 Hz, 2H), 6,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,0 (m, 3H), 2,62 (m, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,46

(m, 9H), 0,93 (m, 2H). LC-MS (ES^+): *m/z* 755,12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111 Síntesis de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidina -4-iliden)-2-fluoroetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida





Etapa 1:

A una solución de 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (5 g, 11,98 mmol) y 6-(difluorometil)piridin-2-amina (5,18 g, 35,93 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió bis(trimetilsilil)azanida de litio (1 M, 35,93 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas más. Después del consumo total del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). 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. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 0/1). Se obtuvo el compuesto 4-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,79 g, 8,32 mmol, 69,48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 530,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-[6-[[6-(difluorometil)-2-piridil]carbamoil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,322 g, 608,03 µmol) en dioxano (2 mL) se añadió HCl (4 M, 1,52 mL) con LCMS. Una vez completada la reacción confirmada por LC-MS, el disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se trituró con éter para producir sal HCl de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (280 mg, 600,96 µmol, 98,84 % de rendimiento) como un sólido. LC-MS (ES^+): *m/z* 430,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (1 g, 2,33 mmol) y 4-(2-cloro-1-fluoroetiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (921,16 mg, 3,49 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIPEA (902,82 mg, 6,99 mmol, 1,22 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas. A continuación, se añadió carbonato de potasio (482,72 mg, 3,49 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas más.

Después de que LC-MS indicara el consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), 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, DCM/MeOH = 100/1 a 10/1). Se obtuvo el producto 4-(2-(4-(6-((6-(difluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-il)-1-fluoroetiliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,67 mmol, 71,93 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 657,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

A una solución de 4-[2-[4-[6-[[6-(difluorometil)-2-piridil]carbamoil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1-piperidil]-1-fluoroetiliden]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,67 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl (4 M, 10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y el producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto de sal de HCl de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-fluoro-2-(piperidin-4-ilideno)etil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2 -a]piridin-6-carboxamida (1 g, 1,46 mmol, 87,02 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 557,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5:

A una solución de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-fluoro-2-(4-piperidilideno)etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (140 mg, 251,52 µmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (106,47 mg, 754,55 µmol, 80,05 µL) en DMF (2 mL) se añadió carbonato de potasio (104,28 mg, 754,55 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), 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, DCM/MeOH = 100/1 a 10/1) para producir N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-fluoro- 2-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-ilideno)etil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (110 mg, 162,31 µmol, 64,53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 678,6 $[M+H]^+$.

Etapa 6:

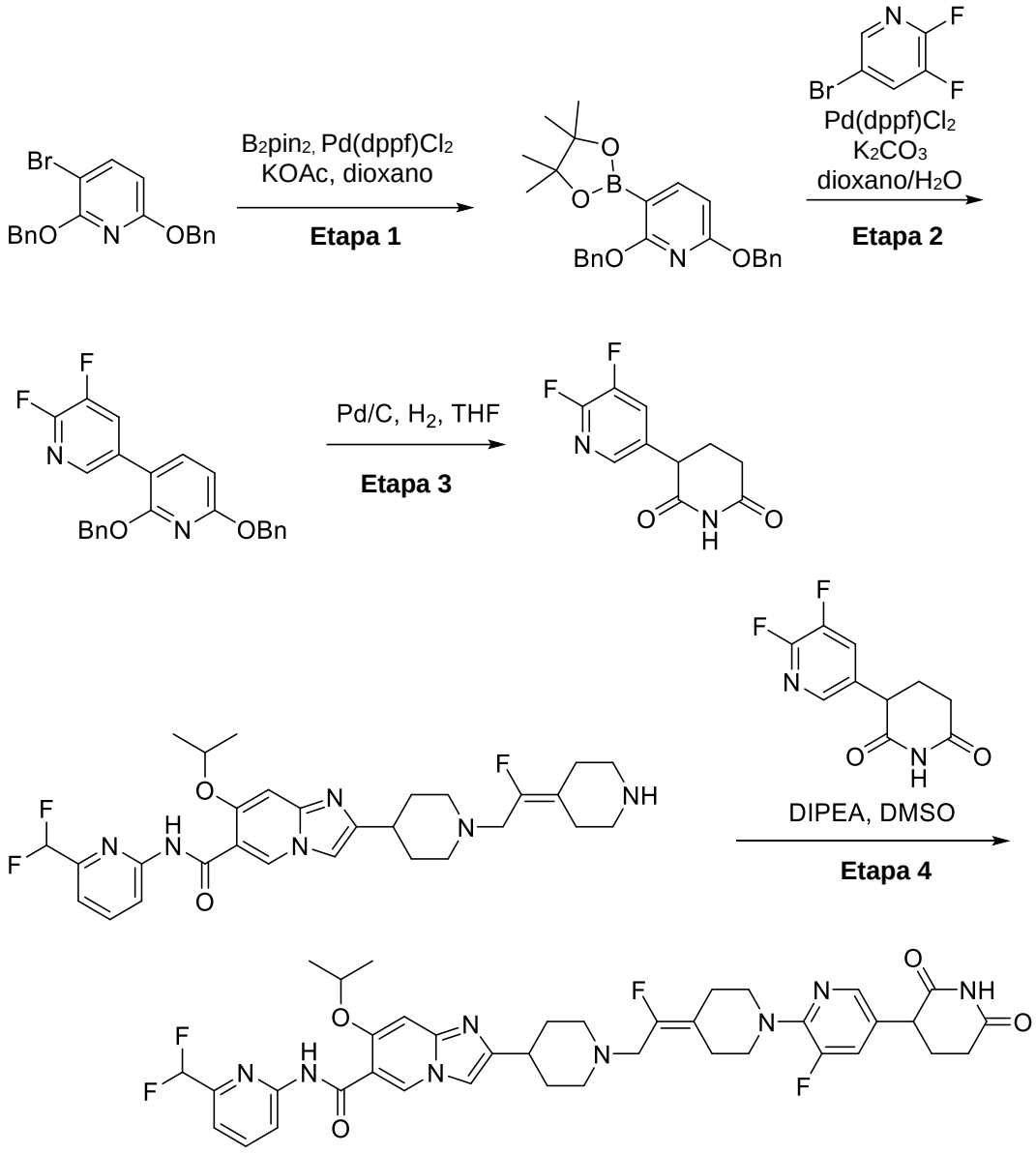
A una solución de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-fluoro-2-[1-(4-nitrofenil)-4-piperidiliden]etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi -imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (100 mg, 147,55 µmol) en H_2O (0,5 mL) y EtOH

(2 mL) se añadió Fe (45,32 mg, 811,55 µmol) y cloruro de amonio (23,68 mg, 442,66 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas, durante las cuales la mezcla cambió de color amarillo a marrón. Después del consumo del reactivo como se muestra por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), 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, DCM/MeOH = 100/1 a 10/1) para producir un compuesto de 2-(1-(2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-ilideno)-2-fluoroetil)piperidin-4-il)-N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-7 -isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (65 mg, 70,25 µmol, 47,61 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS (ES^+): *m/z* 648,4 $[M+H]^+$.

Etapa 7:

A una solución de 2-[1-[2-[1-(4-aminofenil)-4-piperidilideno]-2-fluoro-etil]-4-piperidil]-N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (65 mg, 100,35 µmol) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (28,90 mg, 150,53 µmol) en CH_3CN (2 mL) se añadió bicarbonato de sodio (25,29 mg, 301,05 µmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Luego se añadió 3-bromopiperidin-2,6-diona (28,90 mg, 150,53 µmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante otras 20 horas. Después de que LC-MS mostrara el consumo completo del reactivo, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (H_2O/CH_3CN con TFA). Se obtuvo el compuesto sal de TFA de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-4-ilideno)-2-fluoroetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (61,79 mg, 70,79 µmol, 70,54 % de rendimiento) como un sólido gris. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H) 10,11 - 10,44 (m, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 8,30 - 8,42 (m, 1 H) 8,10 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,98 (br s, 1 H) 7,51 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,16 (s, 2 H) 6,77 - 7,06 (m, 1 H) 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 4,92 - 5,04 (m, 1 H) 4,30 - 4,37 (m, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 2 H) 3,67 (d, J=9,2 Hz, 4 H) 3,40 (br d, J=12,47 Hz, 4 H) 3,07 - 3,28 (m, 4 H) 2,55 - 2,81 (m, 6 H) 2,27 - 2,39 (m, 2 H) 2,06 - 2,14 (m, 1 H) 1,83 - 2,02 (m, 3 H) 1,42 (br d, J=4,0 Hz, 6 H). LC-MS (ES^+): *m/z* 759,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112 Síntesis de N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil] -4-piperidilideno]-2-fluoro-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, a una solución de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (15 g, 40,51 mmol) en 1,4 dioxano (151,86 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15,43 g, 60,77 mmol) y acetato de potasio (9,94 g, 101,29 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos antes de añadir ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (3,31 g, 4,05 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas mientras se controlaba con TLC y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (150 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (9 g, 16,61 mmol, 40,99 % de rendimiento)

como un líquido espeso de color amarillo pálido. LC-MS (ES^+): *m/z* 417,49 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (5 g, 11,98 mmol), 5-bromo-2,3-difluoropiridina (2,56 g, 13,18 mmol), ciclopentil(difenil)fosfano; dicloropaladio; hierro (876,70 mg, 1,20 mmol), carbonato de potasio, polvo anhidro de malla 325 (4,97 g, 35,95 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se desgasificó tres veces con N_2. Luego, se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. Después del consumo completo del reactivo según lo confirmado por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL x 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 10/1). Se obtuvo el compuesto 2,6-bis(benciloxi)-5',6'-difluoro-3,3'-bipiridina (2,7 g, 6,68 mmol, 55,72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 405,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(5,6-difluoro-3-piridil)piridina (650 mg, 1,61 mmol) en THF (2 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (195,21 mg, 160,73 µmol) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó con H_2 tres veces y luego se agitó bajo H_2(15 Psi) a 25 °C durante 4 horas. Después de que el reactivo se consumió por completo como se muestra por TLC, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar un sólido, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 3-(5,6-difluoropiridin-3-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1,44 mmol, 89,36 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 227,1 $[M+H]^+$.

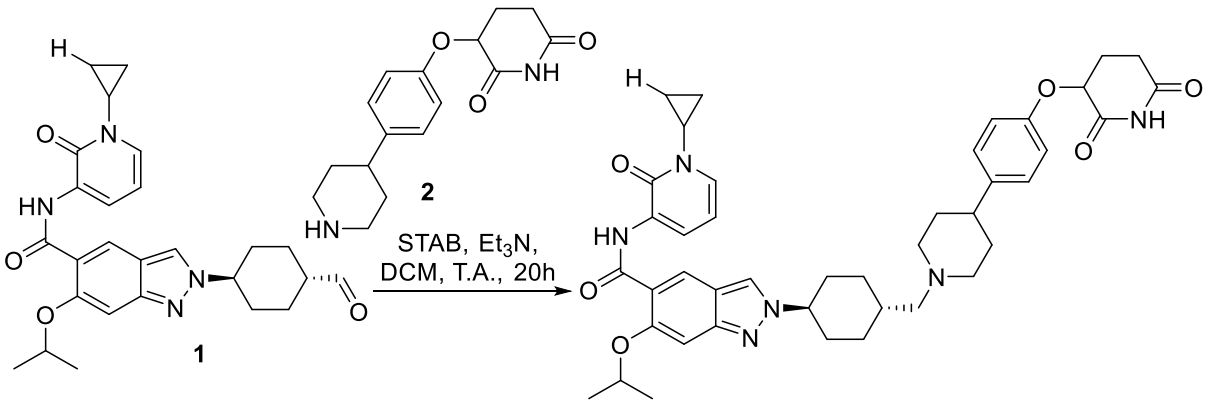
Etapa 4:

A una solución de N-(6-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(1-(2-fluoro-2-(piperidin-4-ilideno)etil)piperidin-4-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (123,05 mg, 221,06 µmol) y diisopropiletilamina (85,71 mg, 663,19 µmol, 115,52 µL) en DMSO (1 mL) se añadió en una porción 3-(5,6-difluoro-3-piridil)piperidin-2,6-diona (50 mg, 221,06 µmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas en condición de microondas. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC-MS. Después de detectar el 30 % del producto deseado, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (flujo: 25 mL/min; gradiente: 21-51 % de agua (0,1 % de ácido fórmico/TFA) en MeCN durante 7 min; columna: 3_Phenomenex Luna C18 75x30mmx3um). Se obtuvo el compuesto sal de TFA de

N-[6-(difluorometil)-2-piridil]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4 -piperidilid

eno]-2-fluoro-etil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (18,94 mg, 18,90 µmol, 8,55 % de rendimiento) en forma de goma marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,05 (br s, 1H), 11,00 - 10,95 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,48 - 8,27 (m, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (br s, 1H), 7,07 - 6,71 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 3,58 (br s, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,40 - 2,14 (m, 6H), 2,09 - 1,86 (m, 4H), 1,42 (br d, *J* = 4,0 Hz, 6H). LC-MS (ES$^+$): *m/z* 763,3 [M+H]$^+$.

Ejemplo 113. Síntesis de N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il) oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución agitada de 3-[4-(4-piperidil)fenoxi]piperidin-2,6-diona **2** (1,05 g, 3,24 mmol, sal de HCl) en DCM (10 mL) se le añadió TEA (2,19 g, 21,62 mmol, 3,01 mL) seguido de la adición

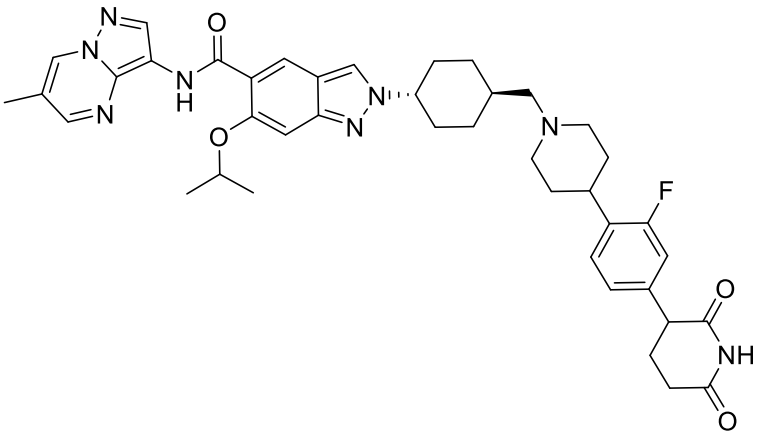
de N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-(4-formilciclohexil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **1** (1 g, 2,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 4 horas. Entonces, se añadió tiracetoxiborohidruro de sodio (2,29 g, 10,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 16 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (1,5 g). El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-(1-ciclopropil-2-oxo-3-piridil)-2-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]phenil]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxamida **Ejemplo 113** (439 mg, 560,09 µmol, 25,91 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blancuzco.

Método de Condiciones de la HPLC: Columna/dimensiones: SUNFIRE C18 (19*150, 5um); fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua; fase móvil B: 100 % de ACN; gradiente (tiempo/ %B): 0/15, 2/15, 13/39,2, 13,1/98, 16/98, 16,1/15, 18/15; velocidad de flujo: 17mL/min.

LCMS (ES$^+$): *m/z* 735,77 [M + H] $^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,89 (s, 2H), 8,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 8,47 - 8,49 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,08 - 5,18 (m, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 4,33 - 4,48 (m, 1H), 3,48 - 3,50 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,67 - 2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,13 - 2,19 (m, 6H), 1,90 - 2,00 (m, 6H), 1,61 - 1,71 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,03 - 1,14 (m, 4H), 0,90 - 0,91 (m, 2H).

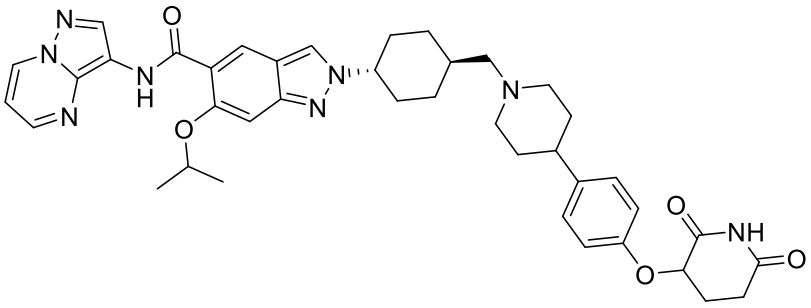
El **Ejemplo 114** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4r)-4-((4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-N-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,84 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,86 (q, 1H), 3,45 (m, 1H) 2,99 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,22 (m, 4H), 1,98-1,68 (m, 12H), 1,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,12 (q, H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 735,32 [M + H]$^+$.

El **Ejemplo 115** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

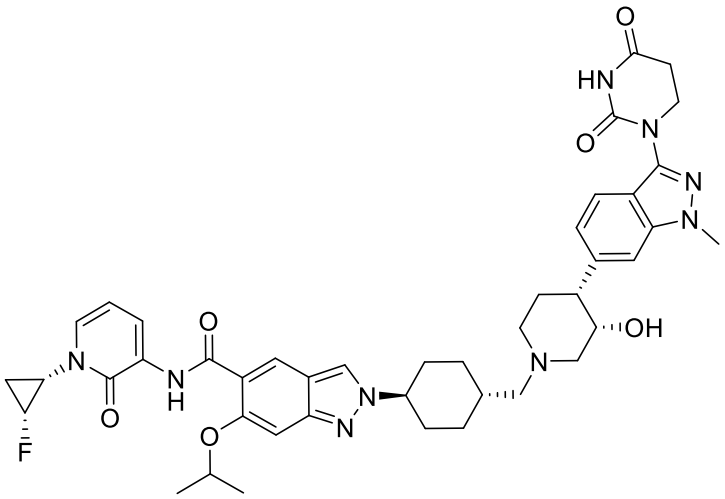


2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,93 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 23,9 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,05 (m, 3H), 5,17 (q, 1H), 5,04 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 26,7 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,69 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 1,99

(m, 7H), 1,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,55 (t, *J* = 3,0 Hz, 6H), 1,29 (q, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 719,40 [M + H]$^+$.

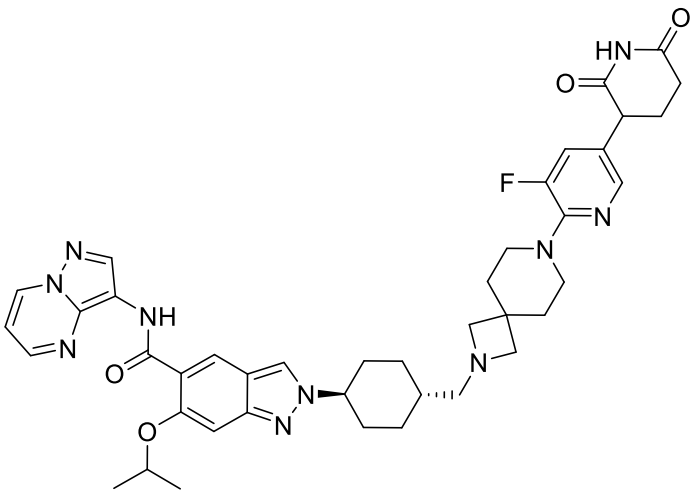
El **Ejemplo 116** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10,88 (s, 1H), 10,56 (s,1H), 8,91-8,85(bs,1H), 8,57 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,68-5,50 (bs,1H), 5,01-4,97 (m, 2H), 4,99-4,97(bs,1H) , 4,38-4,28 (bs,1H) , 3,98 (s, 3H), 3,93-3,92 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 3H), 3,47-3,15 (m, 4H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,33-2,29 (bs, 2H), 2,00-1,90 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 8H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 808,28 [M + H]$^+$.

El **Ejemplo 117** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

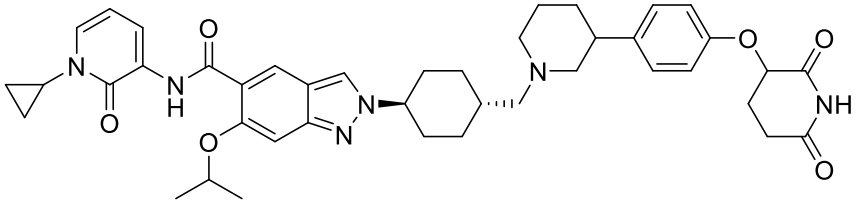


2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10,87 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,08

(d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,2, 4,0 Hz, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 1H), 4,10-4,09 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 3H), 3,59-3,18 (m, 5H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 3H), 1,99-1,90 (m, 8H), 1,56-1,28 (m, 10H). LCMS (ES^+): *m/z* 763,36$[M+H]^+$

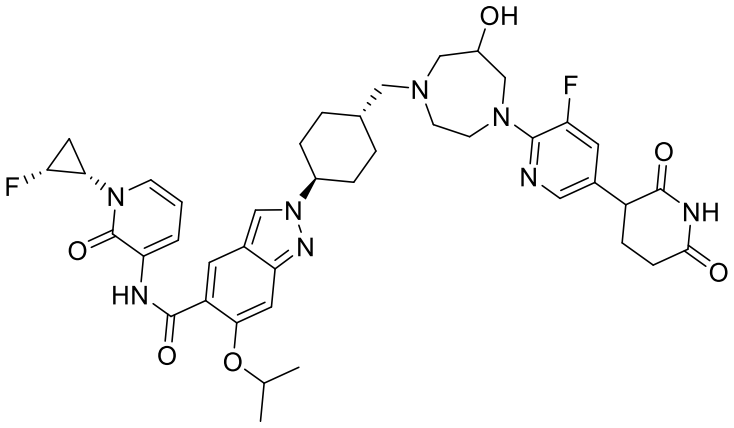
El **Ejemplo 118** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

LCMS (ES+): m/z 735,36 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO D6) δ 10,89 (s, 2H), 8,55 (s, 1H),8,52 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H) 8,49-8,47 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 3H), 2,18-1,92 (m, 6H), 1,91-1,88 (m, 6H), 1,85-1,60 (m, 4H),1,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 4H), 0,92-0,90 (m, 2H).

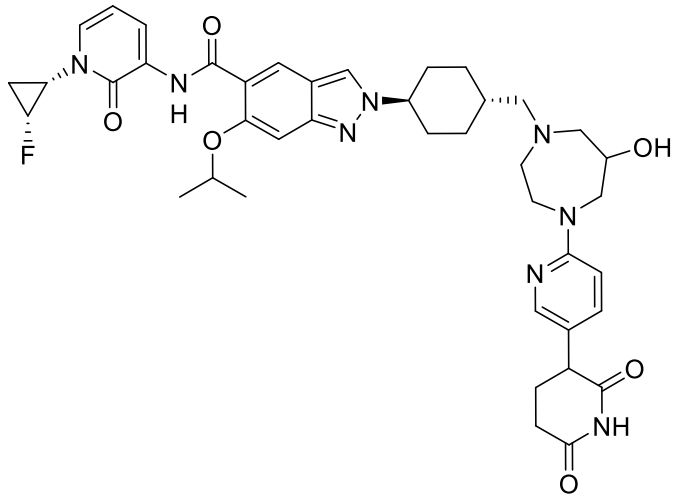
El **Ejemplo 119** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 2H), 8,71 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 – 8,50 (m, 2H), 7,85 (bs, 1H), 7,48 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,32 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,14 (bs, 1H), 5,17 – 4,93 (m, 2H), 4,53 – 4,37 (m, 2H), 4,10 – 3,35 (m, 10H), 3,25 – 2,96 (m, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 2H), 2,36 – 1,87 (m, 9H), 1,69 – 1,54 (m, 2H), 1,53 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,39 – 1,28 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 787,22 $[M+H]^+$.

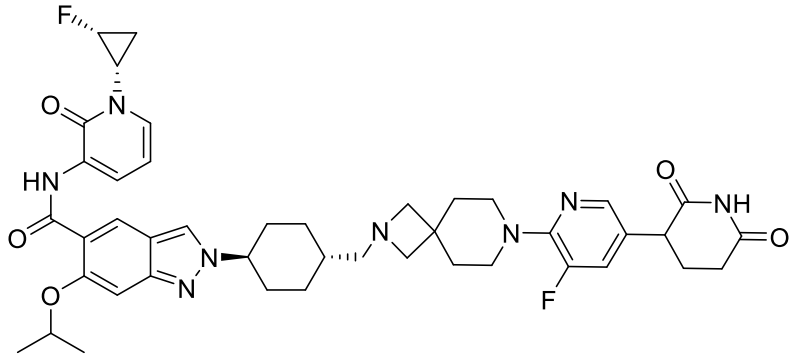
El **Ejemplo 120** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)-6-hidroxi-1,4-diazepan-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,08 – 8,76 (bs, 1 H), 8,64 – 8,50 (m, 3H), 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,82 (m, 1H), 6,32 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 5,68 (bs, 1H), 5,18 – 4,94 (m, 2H), 4,55 – 4,36 (bs, 3H), 4,12 – 3,72 (bs, 5H), 3,49 – 2,93 (m, 7H), 2,68 (bs, 1H), 2,56 (bs, 1H), 2,21 (bs, 3H), 2,04 -1, 82 (bs, 5H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,55 (d, *J*= 7,2 Hz, 6H), 1,35 – 1,27 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 769,25 $[M + H]^+$

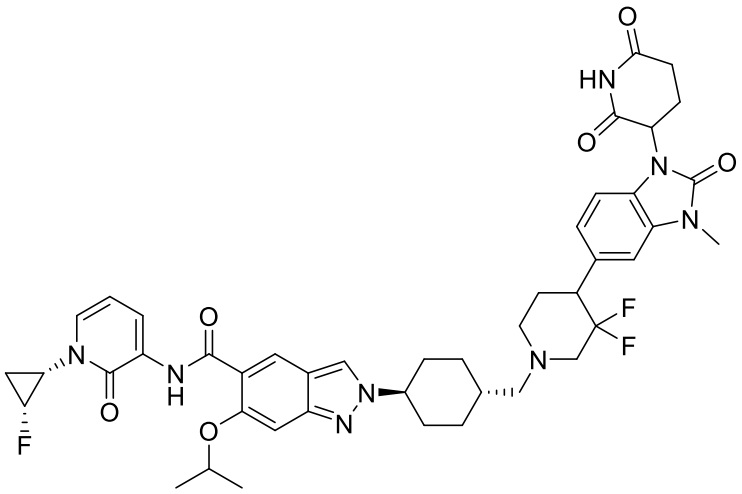
El **Ejemplo 121** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((7-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 2H), 9,61 (bs, 1H), 8,51-8,60 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99-5,17 (m, 2H), 4,46-4,58 (m, 1H), 3,83-4,12 (m, 5H), 3,18-3,46 (m, 7H), 2,55-2,69 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 3H), 1,89-1,95 (m, 8H), 1,27-1,58 (m, 12H). LCMS (ES^+): *m/z* 797,56 $[M + H]^+$.

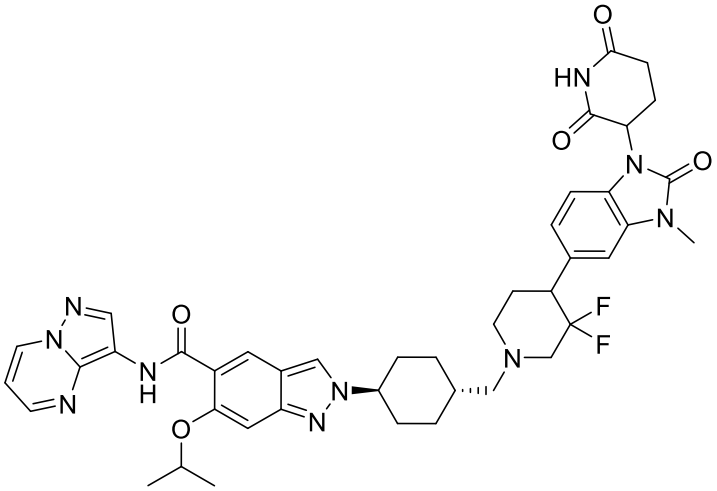
El **Ejemplo 122** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

LCMS (ES$^+$): *m/z* 843,20 [M + H]$^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,10 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,30-5,45 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 2H), 4,43 (br s, 1H), 2,91-3,17 (m, 7H), 2,61-2,72 (m, 3H), 1,91-1,99 (m, 6H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,52-1,65 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 6H), 1,36-1,340 (m, 1H), 1,16-1,19 (m, 3H).

El **Ejemplo 123** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

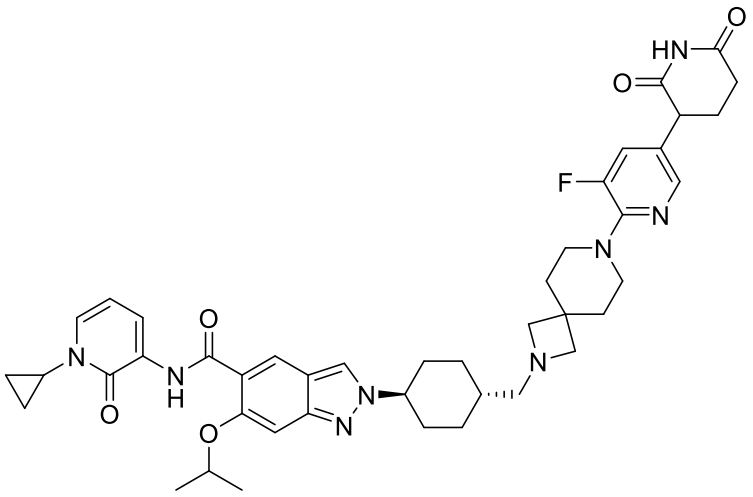


2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,08 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 5,40 - 5,36 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H),

4,48 (br s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (s, 4H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,65 (m, 4H), 2,42 (s, 1H), 2,21 – 2,19 (m, 3H), 2,01 – 1,99 (m, 6H), 1,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 809,19 [M + H]$^+$.

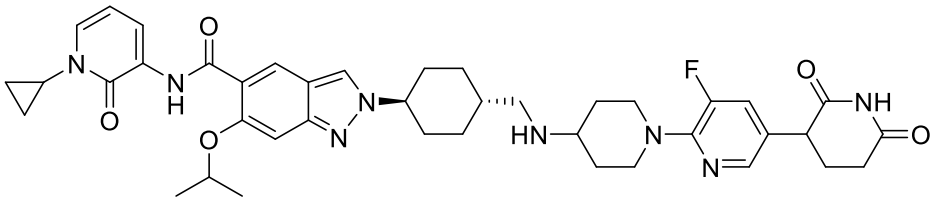
El **Ejemplo 124** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO D6) δ 10,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,58 (dd, *J* = 11,8, 5,8 Hz, 2H), 8,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,86-3,95 (m, 3H), 3,46-3,52 (m, 3H), 3,17-3,20 (m, 4H), 2,54-2,55 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 3H), 1,89-1,99 (m, 8H), 1,60 (br s, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,24-1,26 (m, 2H), 1,04-1,05 (m, 2H), 0,90-0,91 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 779,51 [M + H]$^+$

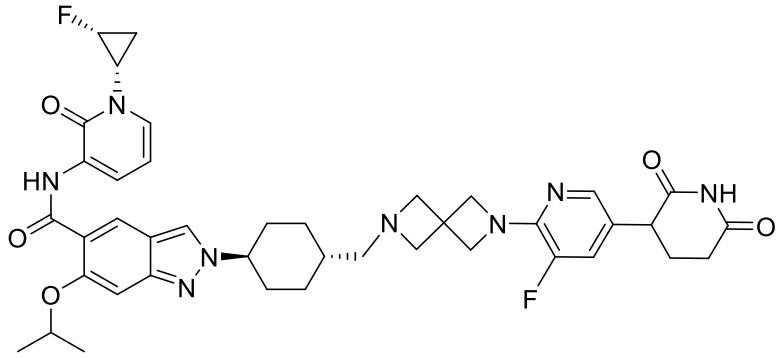
El **Ejemplo 125** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-(((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)amino)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 10,85 (s, 2H), 8,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 14,4, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 3H), 2,69-2,63 (m, 5H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,97-1,88 (m, 7H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 1H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,92-0,90 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 753,54 [M + H]$^+$.

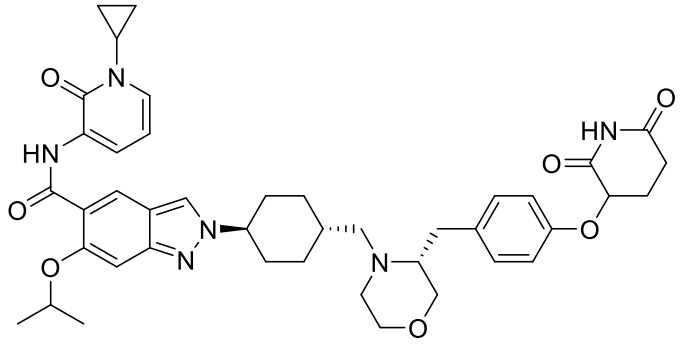
El **Ejemplo 126** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((6-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il) metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2 H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,16 – 4,92 (m, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,80 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,48 (m, 5H), 2,51 - 2,68 (m, 3H), 2,41 (brs, 1H), 2,25 -2,15 (m, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 5H), 1,68 – 1,54 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,49 – 1,38 (m, 2H), 1,12 - 1,16 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 769,68 [M + H]$^+$.

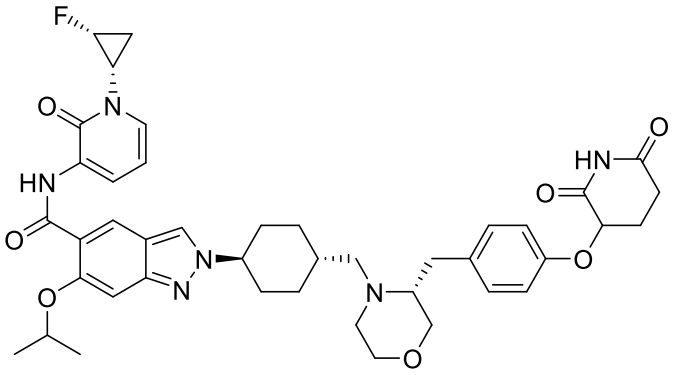
El **Ejemplo 127** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4r)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il) oxi)bencil)morfolino)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,89 (s, 2H), 8,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (br s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 4,99 - 4,98 (m, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,71 - 2,51 (m, 7H), 2,44 – 1,75 (m, 8H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,14 - 1,02 (m, 4H), 0,92 - 0,90 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 751,24 [M + H]$^+$.

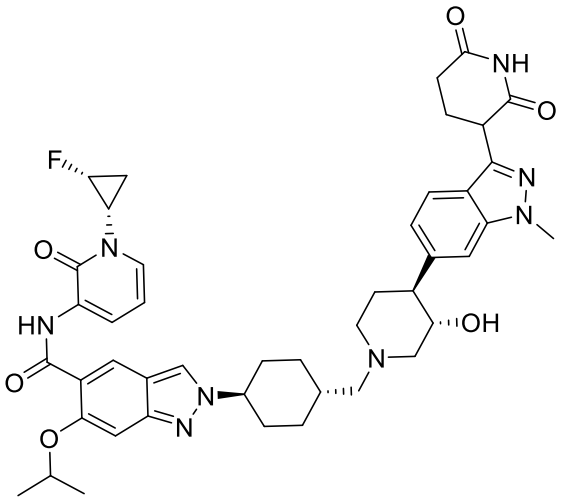
El **Ejemplo 128** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1R,4S)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolino)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 2H), 8,57 - 8,48 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,14 – 4,97 (m, 3H), 4,42 (brs, 1H), 3,60 (brs, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,89 - 2,46 (m, 7H), 2,23 - 2,12 (m, 6H), 2,05 – 1,86 (m, 4H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 769,62 [M + H]$^+$.

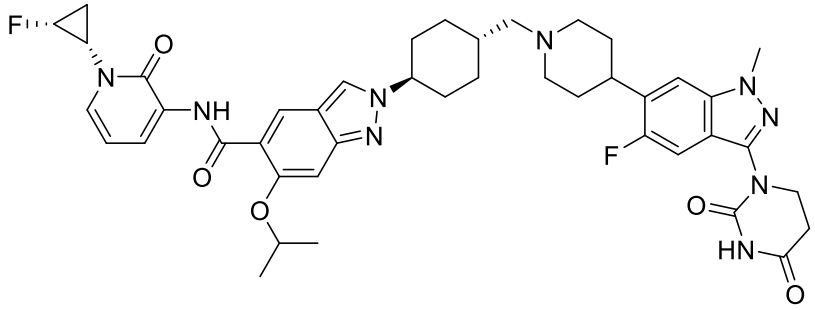
El **Ejemplo 129** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,84 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,69 – 5,38 (m, 1H), 5,16 - 4,94 (m, 2H), 4,52 (bs, 1H), 4,39 – 4,32 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 3H), 3,56 (bs, 4H), 3,16 (bs, 3H), 2,86 – 2,56 (m, 2H), 2,47 – 2,10 (m, 5H), 2,08 – 1,86 (m, 7H), 1,69 – 1,53 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,38 – 1,20 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 807,25 [M + H]$^+$.

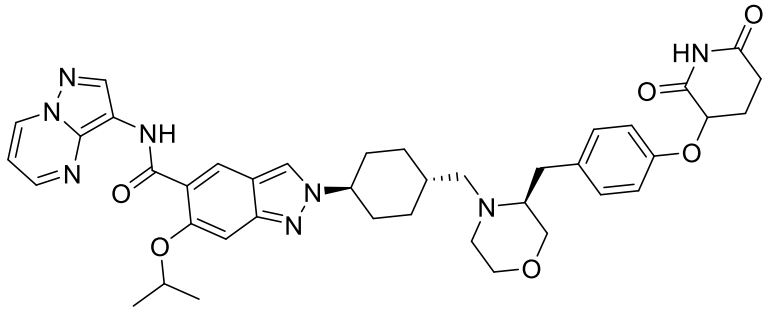
El **Ejemplo 130** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,50 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45-3,48 (m, 3H), 3,17-3,22 (m, 3H), 3,09 (br s, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,98-2,33 (m, 11H), 1,70-1,52 (m, 8H), 1,29-1,32 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 810,14 [M + H]$^+$.

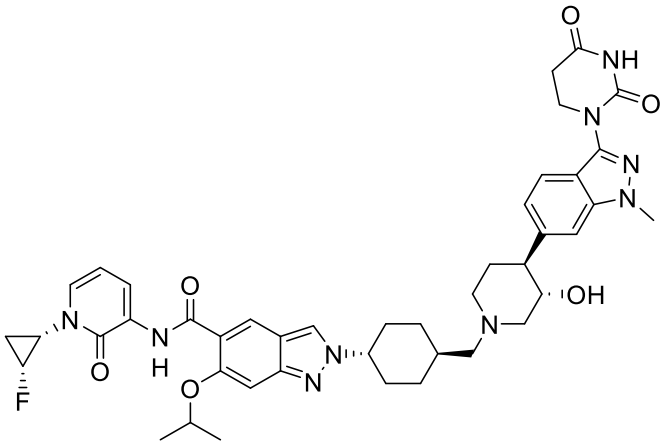
El **Ejemplo 131** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1R,4r)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolino)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,91 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 3H), 7,28 (S, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 5H), 5,16 - 5,02 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,90 - 2,50 (m, 7H), 2,29 - 1,89 (m, 10H), 1,61 - 1,66 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,15 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 735,58 [M + H] $^+$.

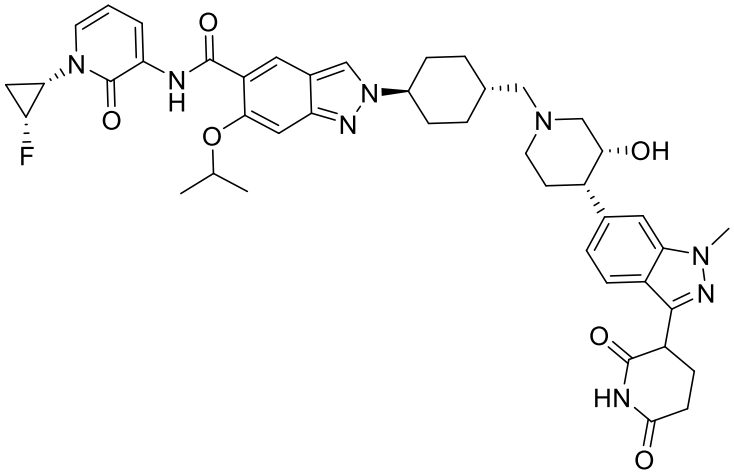
El **Ejemplo 132** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,95-5,12 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 5H), 3,80-3,82 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 2H), 2,53-2,79 (m, 4H), 2,10-2,50 (m, 5H), 1,93-2,17 (m, 5H), 1,57-1,89 (m, 3H), 1,50-1,52 (m, 8H), 1,17-1,24 (m, 3H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 808,71 [M + H]$^+$

El **Ejemplo 133** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

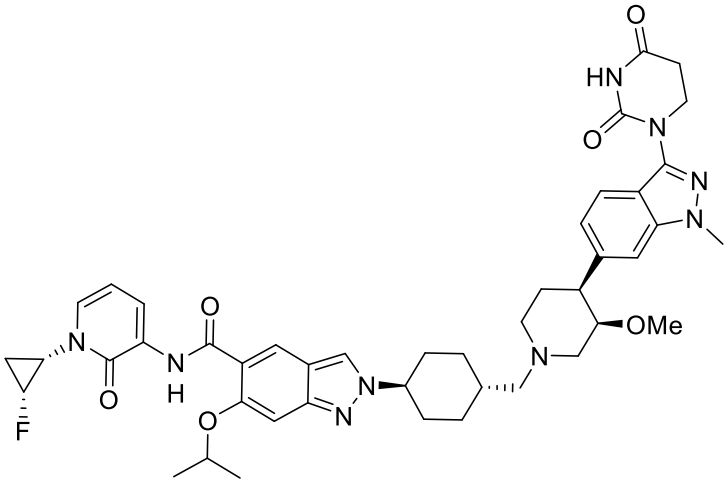


2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,88 (br s, 1H), 10,89 (s, 2H), 8,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,4, 0,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 4H), 3,83 (br s, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 8H), 2,23-2,19 (m, 3H), 2,06-2,04

(m, 2H), 1,52-1,50 (m, 10H), 1,15-1,10 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 807,64 $[M+H]^+$

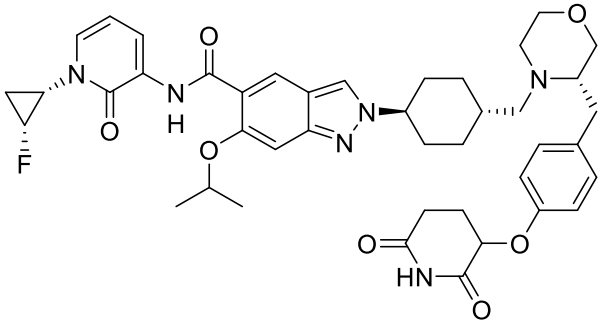
El **Ejemplo 134** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-metoxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,58-4,46 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 7H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 7H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 6H), 1,52-1,32 (m, 10H). LCMS (ES-): m/z 820,25 $[M-H]^-$

El **Ejemplo 135** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

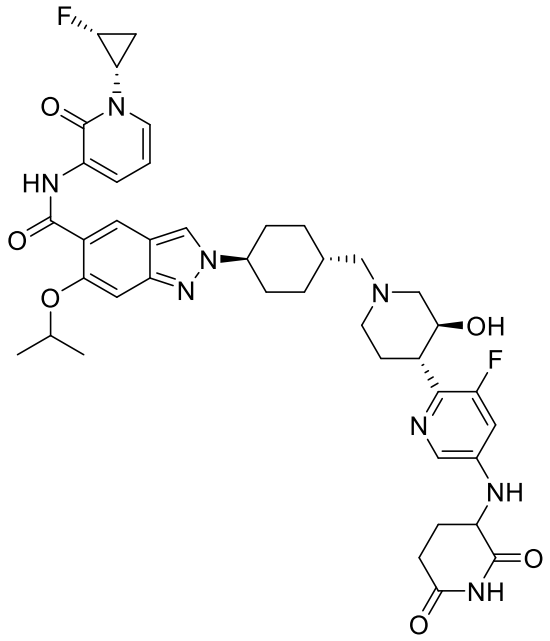


2-((1S,4S)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)morfolino)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ***δ*** 10,92 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,14-5,13 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,72-3,69 (bs, 2H) , 3,54-3,38 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,71-2,51 (m, 5H), 2,22-2,12 (m, 6H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 3H), 1,63-1,50 (m, 9H), 1,49-1,33 (m, 2H). LCMS (ES+):

m/z 769,68 $[M+H]^+$

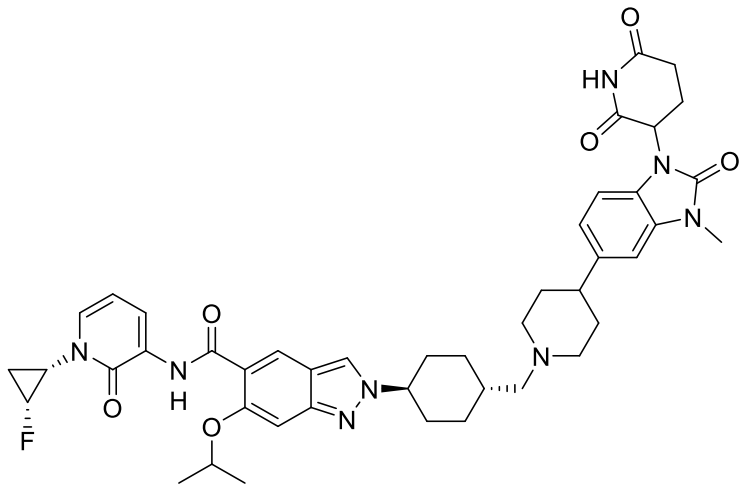
El **Ejemplo 136** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,50-8,59 (m, 3H), 7,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97-5,00 (m, 3H), 4,47-4,48 (m, 2H), 4,10-4,11 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 3H), 2,98-3,09 (m, 4H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 2H), 1,93-2,21 (m, 10 H), 1,45-1,52 (m, 8H), 1,26-1,29 (m, 2H). LCMS [ES+]: m/z 787,65 $[M+H]^+$

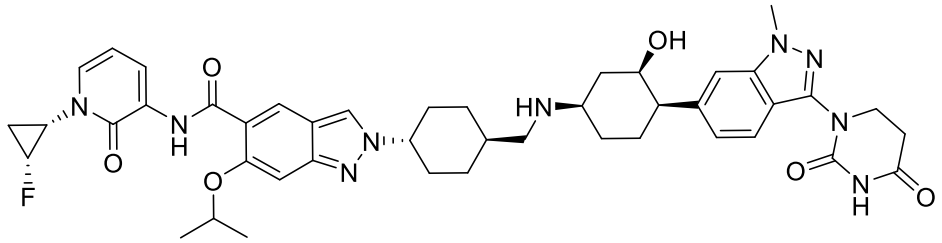
El **Ejemplo 137** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,10 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,34-5,39 (m, 1H), 5,01-5,20 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 3,66 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,35-3,46 (m, 4H), 3,02-3,15 (m, 4H), 2,87-2,91 (m, 2H), 2,54-2,68 (m, 3H), 2,20-2,23 (m, 2H), 1,75-2,15 (m, 10H), 1,35-1,70 (m, 8H), 1,20-1,34 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 807,77 $[M + H]^+$

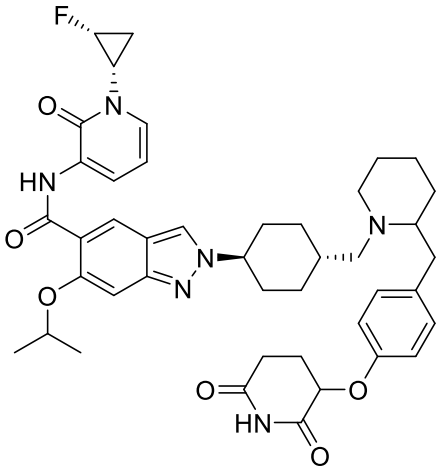
El **Ejemplo 138** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1R,4S)-4-((((1R,3R,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxiciclohexil)amino)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,51 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 2H), 4,48 (br s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 5H), 1,97-1,91 (m, 5H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 6H), 1,29-1,24 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 822,88 $[M +H]^+$

El **Ejemplo 139** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113

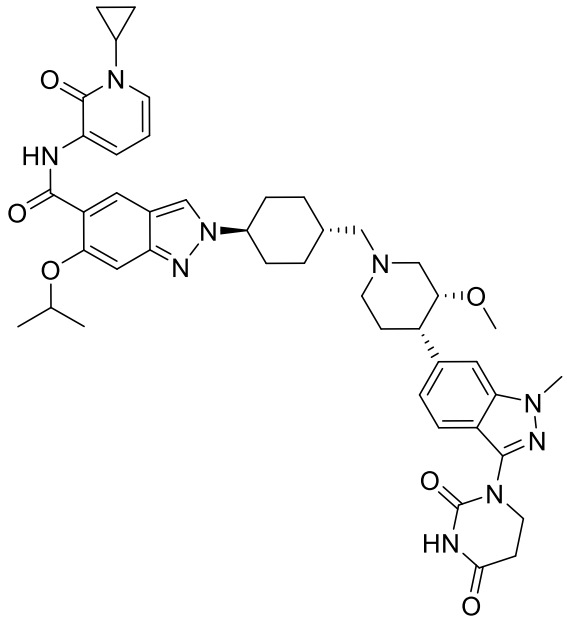


2-((1r,4S)-4-((2-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)bencil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H) ,8,56 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, *J*

= 8,4 Hz, 2H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,13-4,98 (m, 3H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,46-3,12 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,76-2,54 (m, 5H), 2,39-2,14 (m, 6H), 2,12-2,09 (m, 4H), 1,60-1,41 (m, 13H), 1,41-1,10 (m, 4H). LCMS (ES+): m/z 766,96 $[M+H]^+$

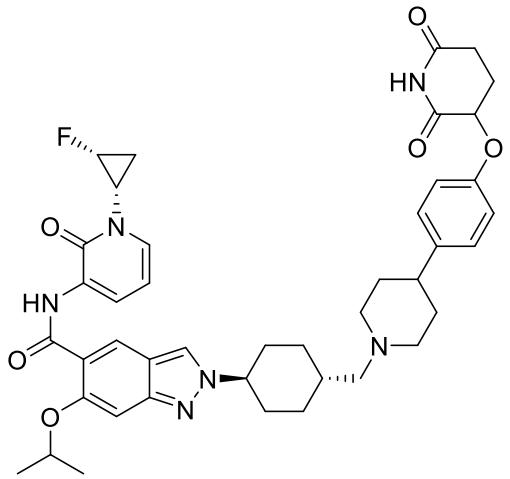
El **Ejemplo 140** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4r)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-metoxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,20-1,92 (m, 11H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,12-1,02 (m, 4H), 0,92-0,90 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 804,72 $[M + H]^+$

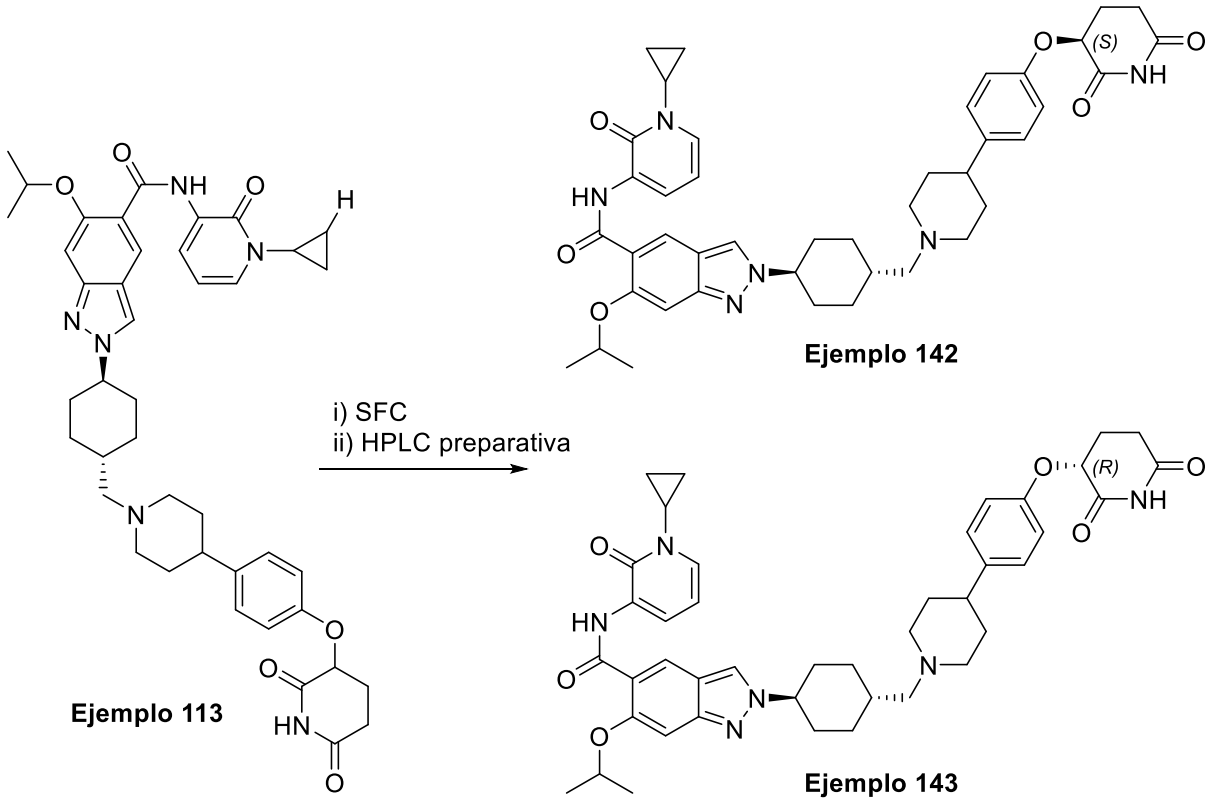
El **Ejemplo 141** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1r,4S)-4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,93 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,15-4,97 (m, 3H), 4,49 (br s, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,30-2,95 (m, 5H), 2,72-2,58 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 4H), 2,10 (br s, 8H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,30-1,24 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 753,79 $[M + H]^+$

Síntesis del Ejemplo 142 N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4r)-4-((4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazole-5-carboxamida y del Ejemplo 143 N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1R,4r)-4-((4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazole-5-carboxamida



El **Ejemplo 113** (0,200 g) se separó mediante SFC para obtener un estereoisómero simple. Durante la separación por SFC, las fracciones se recogieron en amortiguador de TFA para evitar la apertura de anillos de glutarimida, dado que el método de separación por SFC implica el uso de aditivo básico. No se determinó la configuración absoluta de ambos estereoisómeros. El pico de elución temprana de SFC (**Ejemplo 142**) se asignó de forma arbitraria como el isómero *S* y el isómero de elución tardía (**Ejemplo 143**) se asignó de forma arbitraria como el isómero *R*. Las fracciones de SFC se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa para eliminar la sal de acetato de trifluoro de amonio.

Condiciones de SFC preparativa:

Columna/dimensiones	: R, R-WHELK-01 (30x250) mm, 5µ
% de CO	: 50 %
% de cosolvente	: 50 % (0,2 % 7N amonio metanólico en ACN: IPA) (1:1)
Flujo total	: 120 g/min
Contrapresión	: 00 bar
Temperatura	: 30 °C
UV	: 330 nm
Solubilidad	: MeOH+THF+ACN

Método de Condiciones de la HPLC:

Columna/dimensiones	: SUNFIRE C18 (19*150, 5um)
Fase móvil A	: TFA al 0,05 % en agua

Fase móvil B : 100 % ACN

Gradiente (Tiempo/ %B) : 0/15, 2/15, 13/39,2, 13,1/98, 16/98,16,1/15, 18/15

Velocidad de flujo : 17 ml/min

Solubilidad : THF+ACN+H2O

Ejemplo 142:

LCMS (ES^+): *m/z* 735,74 $[M+H]^+$

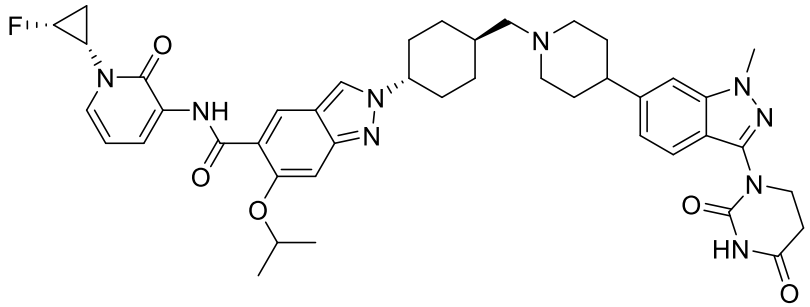
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93-10,89 (m, 2H), 8,83 (br s, 1H), 8,59-8,55 (m, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 4H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 4H), 1,97-1,91 (m, 9H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,05-1,04 (m, 2H), 0,91-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 143:

LCMS (ES^+): *m/z* 735,74 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93-10,89 (m, 2H), 8,82 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,06 (br s, 4H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 4H),2,15-1,91 (m, 9H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,05-1,04 (m, 2H), 0,92-0,90 (m, 2H).

El **Ejemplo 144** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47

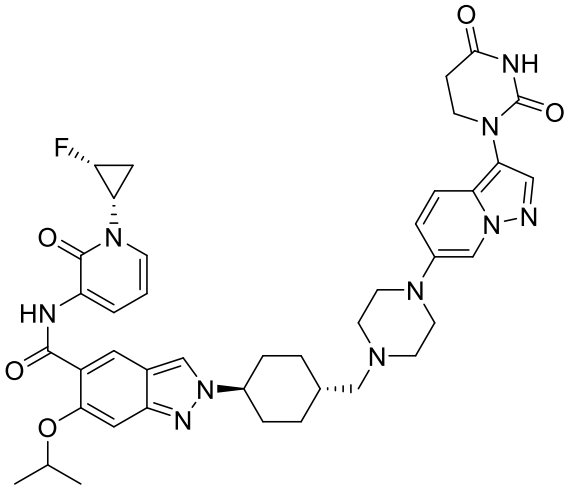


2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il) metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2 H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 18,2, 7,4 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 11,6, 5,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,97-3,89 (m, 6H), 3,46 (s, 1H), 3,33-3,02 (m, 2H), 3,33-3,02 (m, 3H), 2,23-2,03 (m, 4H), 2,03-1,59 (m, 12H),

1,51 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 7H), 1,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H). LCMS (ES+): *m/z* 792,64[M +H]$^+$

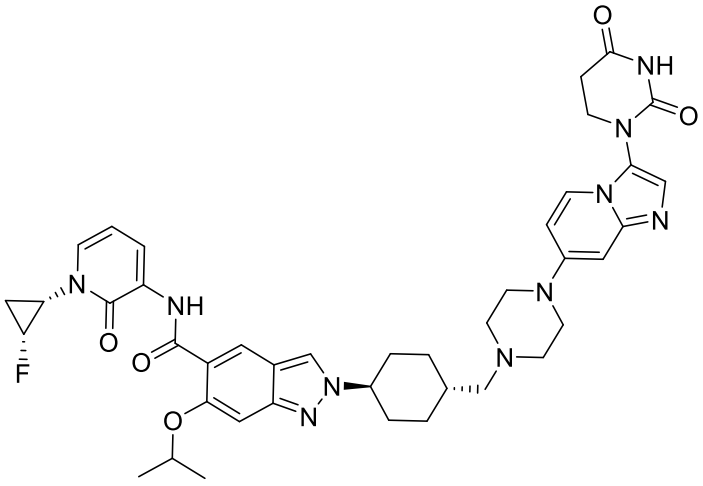
El **Ejemplo 145** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,90 (S, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 2H), 4,46 - 4,44 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 1H), 3,32 - 3,12 (m, 4H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 4H), 2,28 - 2,12 (m, 4H), 2,02 – 1,89 (m, 4H), 1,70 - 1,47 (m, 9H), 1,21 - 1,11 (m, 2H). LCMS (ES+): m/z 779,57 [M + H]$^+$

El **Ejemplo 146** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47

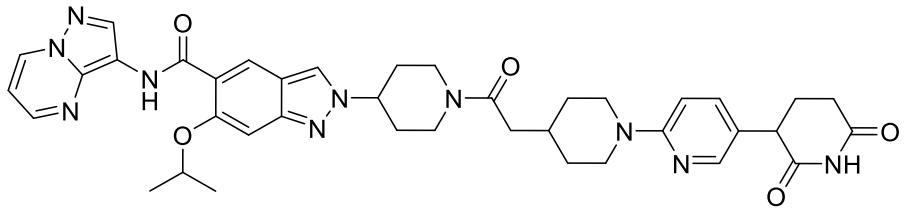


2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,60 (S, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H),

7,25 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,14 – 4,94 (m, 2H), 4,46 - 4,44 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 1H), 3,32 - 3,12 (m, 4H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 4H), 2,28 - 2,12 (m, 4H), 2,02 – 1,89 (m, 4H), 1,74 - 1,39 (m, 9H), 1,23 - 1,08 (m, 2H). LCMS (ES+): *m/z* 779,57 $[M + H]^+$

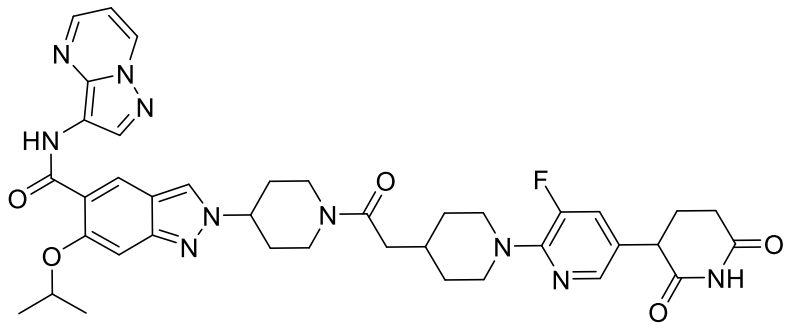
El **Ejemplo 147** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ : 10,80 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (q, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 8,53 (q, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (q, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (q, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,09 (m,1H), 3,72 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,19 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 733,11 $[M+H]^+$

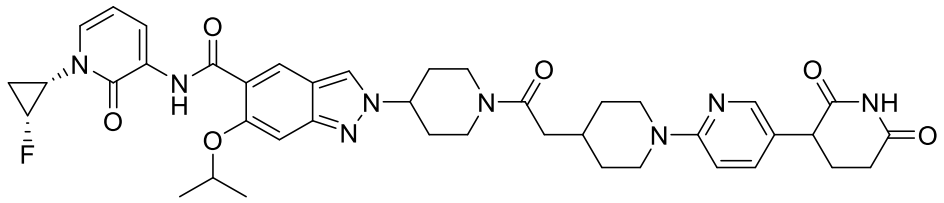
El **Ejemplo 148** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-6-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,85 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (q, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 8,53 (q, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (q, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (q, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,30 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 751,17 $[M+H]^+$

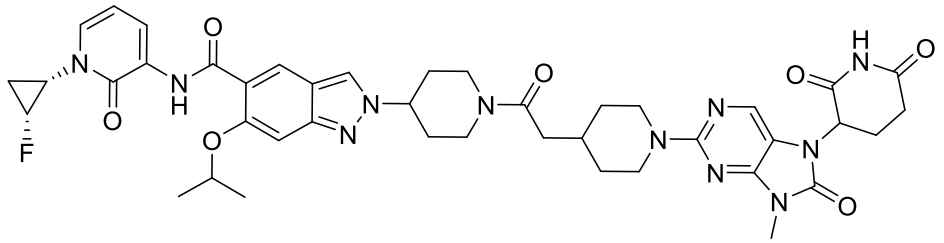
El **Ejemplo 149** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,80 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,17 – 4,92 (m, 2H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,34 – 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,33 (bs, 1H), 2,84 – 2,56 (m, 5H), 2,36 (m, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 3H), 2,04 - 1,86 (m, 4H), 1,82 – 1,56 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,28 – 1,14 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 767,39 [M + H]$^+$.

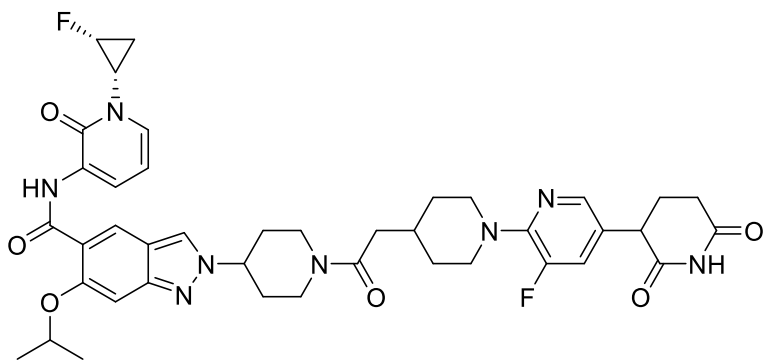
El **Ejemplo 150** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(7-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-9-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,32-5,34 (m, 1H), 5,01-5,18 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,57 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,45-3,99 (m, 1H), 3,24-3,45 (m, 4H), 2,54-2,94 (m, 7H), 2,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,01-2,07 (m, 4H), 1,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,50-1,52 (m, 8H), 1,16-1,19 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 838,37 [M + H]$^+$.

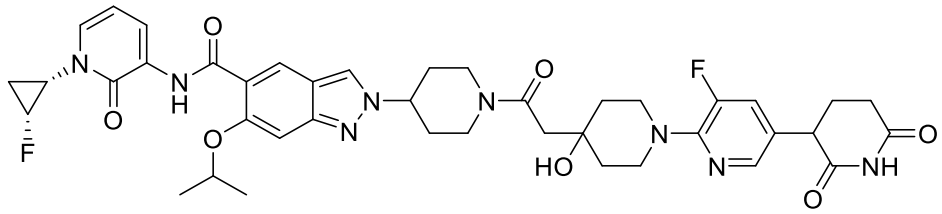
El **Ejemplo 151** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 2H), 8,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 – 4,95 (m, 2H), 5,0 – 4,97 (m, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 3,94 - 3,92 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 12,6, 4,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 4H), 2,55 - 2,54 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,19 - 2,16 (m, 3H), 2,01 – 1,97 (m, 4H), 1,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,52 - 1,50 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 7H), 1,50 - 1,30 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 785,18 [M + H]$^+$.

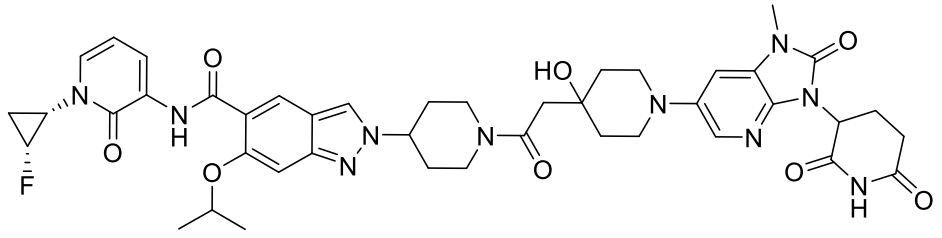
El **Ejemplo 152** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,32-5,34 (m, 1H), 5,01-5,18 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,57 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,45-3,99 (m, 1H), 3,24-3,45 (m, 4H), 2,54-2,94 (m, 7H), 2,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,01-2,07 (m, 4H), 1,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,50-1,52 (m, 8H), 1,16-1,19 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 838,37 [M + H]$^+$.

El **Ejemplo 153** (**5216**) se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 62 (**5911**)



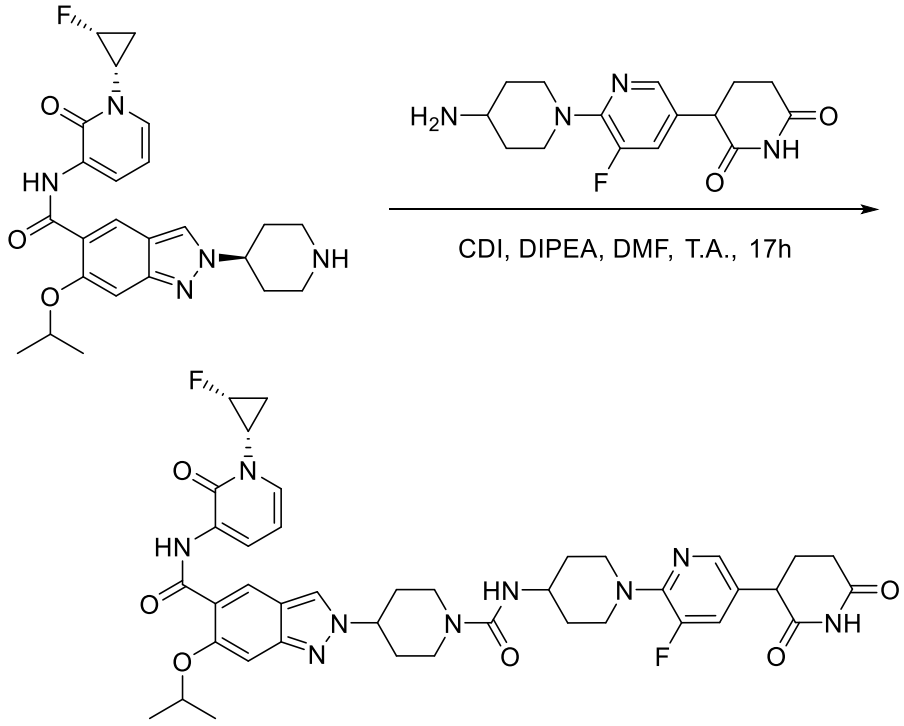
2-(1-(2-(1-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,09 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28-5,32 (m, 1H), 5,01- 4,95 (m, 3H), 4,77-4,70

(bs,1H) , 4,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,35 (s, 5H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,09 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,64 -2,51 (m, 3H), 2,16 -2,02 (m, 5H), 1,78 -1,69 (m, 5H), 1,52 -1,45 (m, 7H). LCMS (ES^+): *m/z* 853,19 $[M + H]^+$.

Síntesis del Ejemplo 154

2-(1-((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



A una solución agitada de N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-5-carboxamida (200 mg, 352,4 µmol, sal de TFA) en DMF (3 mL) se le añadió DIPEA (136,64 mg, 1,06 mmol, 184,15 µL) seguida de la adición de di(imidazol-1-il)metanona (68,57 mg, 422,88 µmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se añadió 3-(6-(4-aminopiperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2,6-diona (177,76 mg, 422,88 µmol, sal de TFA) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (300 mg). El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(1-((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-yl)piperidin-4-il)carbamoil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida **Ejemplo 154** (57,5 mg, 68,18 µmol, 19,35 % de rendimiento, sal de ácido fórmico)

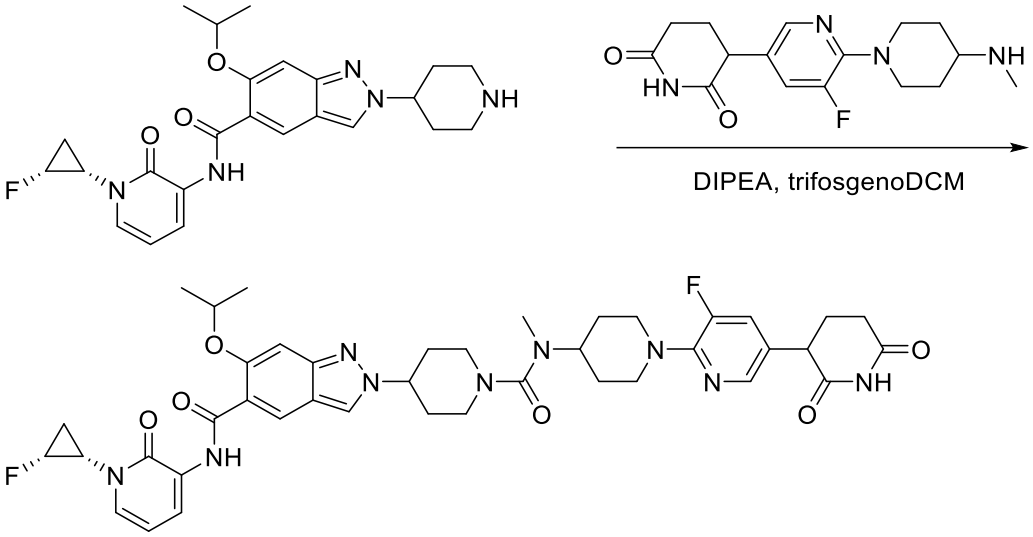
como un sólido blancuzco.

Método de Condiciones de la HPLC: Columna/dimensiones: LUNA OMEGA PS (19*250); fase móvil A: 0,05 % de FA en agua; fase móvil B: 100 % de ACN (org); gradiente (tiempo/ %B): 0/10, 2/25, 15,45/66, 15,6/98, 18/98, 18,1/10, 20,5/10; velocidad de flujo: 17 mL/min; solubilidad: Acetonitrilo + THF + agua

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,89 (s, 2H), 8,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 2H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 2,96 - 2,69 (m, 4H), 2,67 - 2,66 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,32 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,09 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 5H), 1,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,38 - 1,44 (m, 4H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 786,06 $[M + H]^+$.

Síntesis del Ejemplo 155

2-(1-((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)(metil)carbamoil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida



En el primer matraz de fondo redondo, a una solución agitada de 3-[5-fluoro-6-[4-(metilamino)-1-piperidil]-3-piridil]piperidin-2,6-diona (0,20 g, 460,42 µmol, sal de TFA) en DCM (3 mL) se le añadió DIPEA (1,19 g, 9,21 mmol, 1,60 mL) a -10 °C. A la mezcla de reacción fría se le añadió trifosgeno (150,29 mg, 506,46 µmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y solución de salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el intermedio de acilo.

En el segundo matraz de fondo redondo, a una solución agitada

de 6-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxamida (208,80 mg, 426,16 µmol, sal de HCl) en DCM (3 mL) se le añadió DIPEA (1,19 g, 9,21 mmol, 1,60 mL) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Esta mezcla de reacción se agregó por goteo al intermedio de acilo en el primer matraz de fondo redondo a -10 °C. La mezcla de resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-[1-[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]-metil-carbamoil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]indazol-5-carboxamida **Ejemplo 155** (65 mg, 79,40 µmol, 17,25 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Condiciones de HPLC preparativa:

Columna/dimensiones: X-SELECT C18 (19*250, 5um)

Fase móvil A: FA al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/ %B): 0/40, 1/40, 9,27/58,4, 9,35/100,13/100, 13,10/40, 15/40.

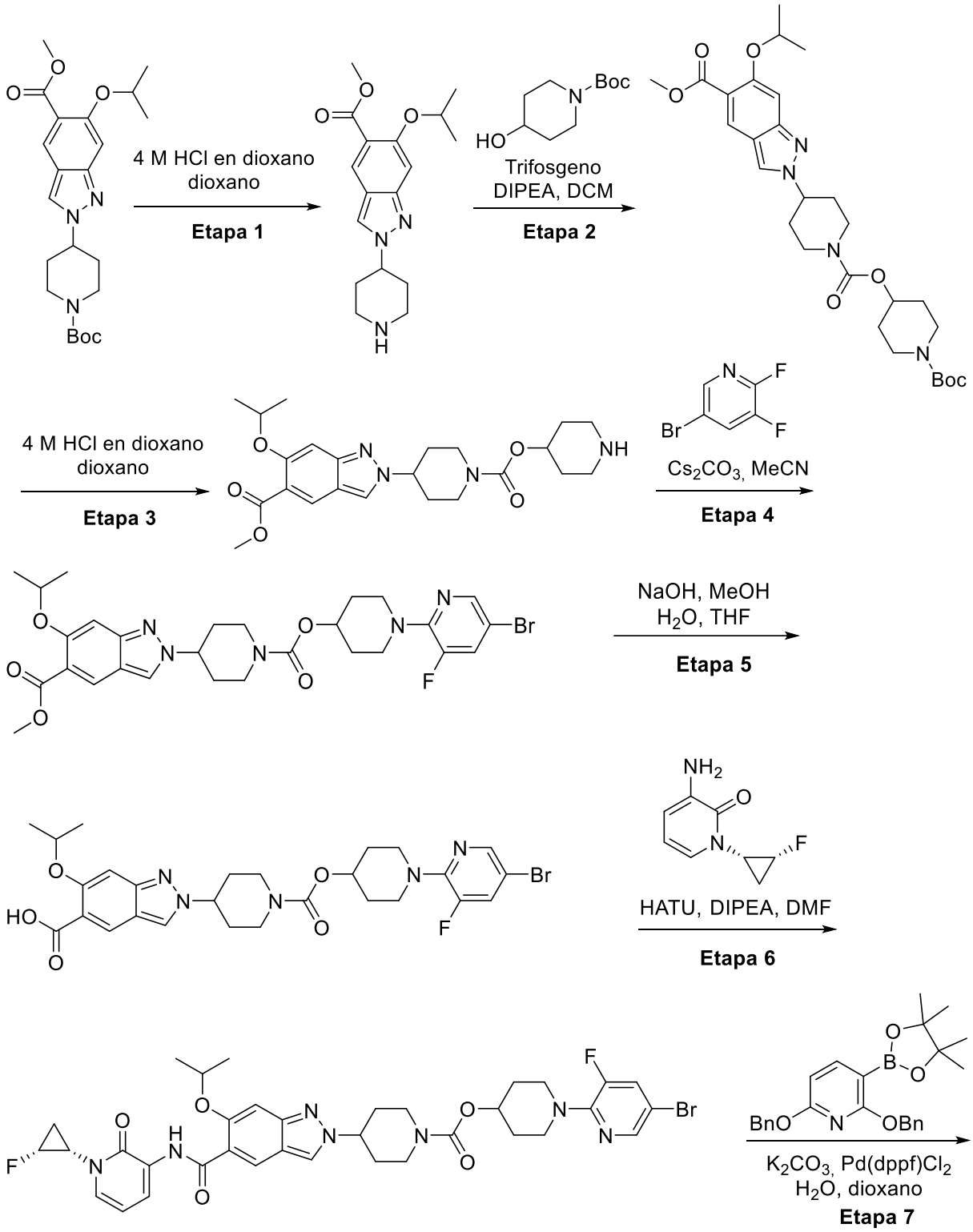
Velocidad de flujo: 17 ml/min

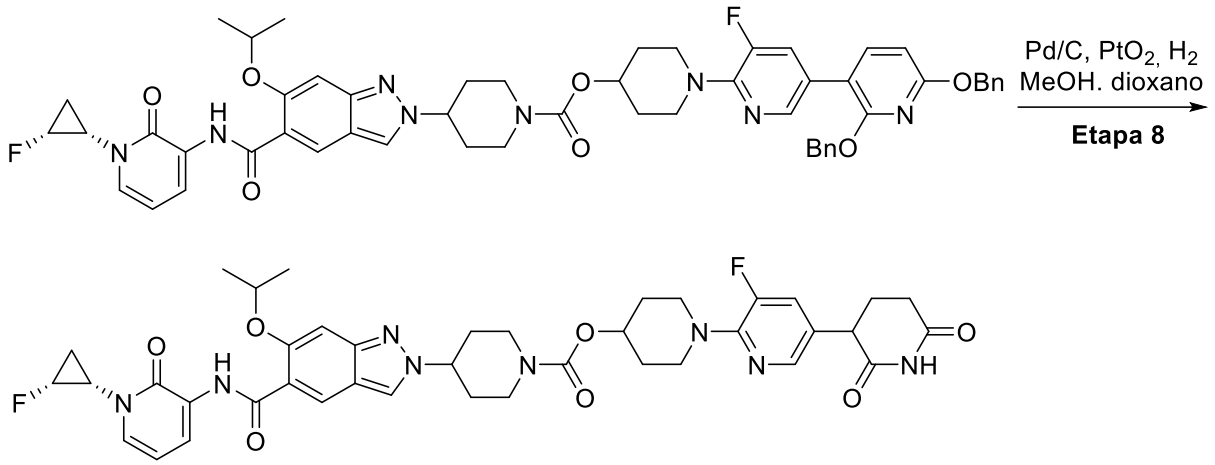
Solubilidad: ACN+THF

LCMS (ES+): m/z 800,65 $[M + H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 2H), 8,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 14,4, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,99-4,97 (m, 2H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,46-3,45 (m, 2H), 3,32-2,96 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,56-2,55 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,07-2,06 (m, 4H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,10-0,91 (m, 2H).

Síntesis del Ejemplo 156 1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il 4-(5-((1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-6-isopropoxi-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilate


4 M HCl en dioxano
dioxano
Etapa 1
Trifosgeno
DIPEA, DCM
Etapa 2
4 M HCl en dioxano
dioxano
Etapa 3
Cs2CO3, MeCN
Etapa 4
NaOH, MeOH
H2O, THF
Etapa 5
HATU, DIPEA, DMF
Etapa 6
K2CO3, Pd(dppf)Cl2
H2O, dioxano
Etapa 7



Etapa 1:

A una solución de 2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (20 g, 47,90 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (20 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (200 mL) para proporcionar 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxilato de metilo (16,5 g, 45,90 mmol, 95,82 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 318,35 $[M+H]^+$

Etapa 2:

A una solución agitada de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 29,81 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió DIPEA (6,94 g, 53,66 mmol, 9,35 mL) y se agitó durante 30 min, entonces se le añadió trifosgeno (5,31 g, 17,89 mmol) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. En un matraz separado, a 6-isopropoxi-2-(4-piperidil)indazol-5-carboxilato de metilo (10,55 g, 29,81 mmol, sal de HCl) en DCM(100 mL) se le añadió DIPEA (9,63 g, 74,53 mmol, 12,98 mL) y se agitó durante 1 hora antes de añadir la solución anterior lentamente a 0 ºC y se agitó a T.A: durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (3×40mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 40-50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (5,6 g, 7,63 mmol, 25,59 % de rendimiento) como una goma amarillo pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 545,30 $[M+H]^+$

Etapa 3:

A una solución de 2-[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (150 mg, 275,41 µmol) en dioxano (3 mL) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3

mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto bruto, que se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar 6-isopropoxi-2-[1-(4-piperidiloxicarbonil)-4-piperidil]indazol-5-carboxilato de metilo (80 mg, 162,35 µmol, 58,95 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 445,51 $[M+H]^+$

Etapa 4:

A una solución agitada de 6-isopropoxi-2-[1-(4-piperidiloxicarbonil)-4-piperidil]indazol-5-carboxilato de metilo (310 mg, 644,51 µmol, sal de HCl) en MeCN (8 mL) se le añadió carbonato de cesio (629,98 mg, 1,93 mmol) a T.A. y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (150,02 mg, 773,42 µmol) y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×30mL). La capa orgánica combinada se redujo a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, malla 230-400, 25-30 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2-[1-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (176 mg, 243,73 µmol, 37,82 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 618,58, 620,56 $[M, M+2]^+$

Etapa 5:

A una solución agitada de 2-[1-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 2,43 mmol) en metanol (60 mL), agua (30 mL), THF (30 mL) se le añadió hidróxido de sodio (194,01 mg, 4,85 mmol) y se agitó a T.A. durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico (3×10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[1-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico (1,1 g, 1,69 mmol, 69,78 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 604,39, 606,40 $[M, M+2]^+$

Etapa 6:

A una solución agitada de ácido 2-[1-[[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]oxicarbonil]-4-piperidil]-6-isopropoxi-indazol-5-carboxílico (0,250 g, 413,59 µmol) en DMF (3,0 mL) se le añadió DIPEA (106,91 mg, 827,18 µmol, 144,08 µL) seguida de la adición de 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona (84,63 mg, 413,59 µmol, sal de HCl) y HATU (314,52 mg, 827,18 µmol). La mezcla de reacción

se agitó a 50 °C durante 2 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 mL), el sólido se retiró por filtración para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, 0-80 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de [1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidilo] (0,400 g, 395,33 µmol, 31,86 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 755,67 $[M + H]^+$

Etapa 7:

A una solución agitada de 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de [1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidilo] (50 mg, 66,26 µmol) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (82,95 mg, 198,78 µmol) en agua (1 mL) y dioxano (3 mL) se le añadió carbonato de potasio (27,47 mg, 198,78 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2,42 mg, 3,31 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos más y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. El compuesto deseado se confirmó como 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de [1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidilo] (50 mg, 22,28 µmol, 33,62 % de rendimiento).

Etapa 8:

A una solución agitada de 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de [1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidilo] (200,00 mg, 207,24 µmol) en metanol (1,5 mL) y dioxano (3,5 mL) se le añadió paladio sobre carbono (0,100 g, 939,67 µmol) y PtO_2 (0,100 g, 440,37 µmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 150 psi. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lacó con metanol al 10 % en DCM (100 mL), se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-[6-isopropoxi-5-[[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]carbamoil]indazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de [1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidilo] **Ejemplo 156** (12,44 mg, 13,52 µmol, 6,52 % de rendimiento, sal de TFA) como un sólido marrón.

<u>Condiciones de HPLC preparativa:</u>

Columna/dimensiones: C18 de LUNA

Fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo al 100 %

Gradiente (Tiempo/ %B): 0/20, 2/20, 6/46, 15,25/46, 15,26/100, 24/100, 24,01/20, 27/20

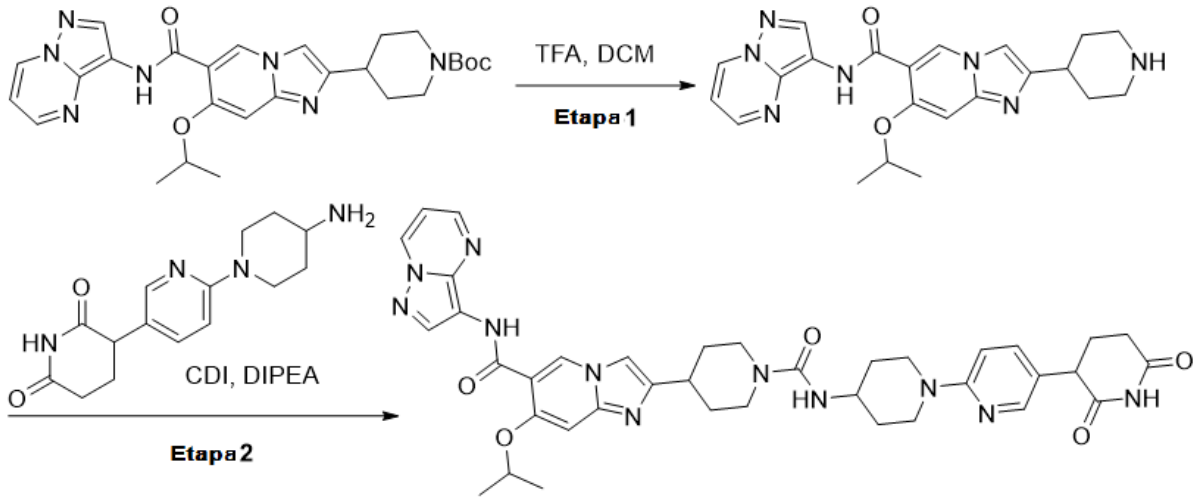
Velocidad de flujo: 18 ml/min

Solubilidad: Acetonitrilo + THF + agua

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 14,4, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21-6,95 (m, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18-5,00 (m, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,33-1,97 (m, 8H), 1,71-1,50 (m, 10H). LCMS (ES+): m/z 787,11 $[M + H]^+$

Síntesis del Ejemplo 157

2-[1-[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]carbamoil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-[7-isopropoxi-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,7 g, 24,44 mmol) en DCM (127 mL) se le añadió TFA (38,99 g, 341,95 mmol, 26,34 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta T.A. y se agitó durante 16 horas. Después del consumo del material de partida, el solvente se retiró para proporcionar un residuo, que se trituró con éter dietílico para proporcionar un precipitado sólido. La capa de éter dietílico se decantó y el sólido se secó y agitó en THF (100 mL) durante 30 minutos. El sólido entonces se filtró y se secó para proporcionar 7-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (12 g, 21,10 mmol, 86,33 % de rendimiento, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 420,33 $[M + H]^+$.

Etapa 2:

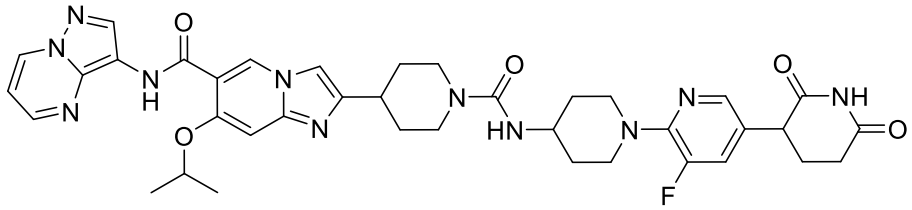
A una solución agitada de 3-[6-(4-amino-1-piperidil)-3-piridil]piperidin-2,6-diona (0,2 g, 693,62

μmol) en una mezcla de THF (1 mL) y DMF (1 mL) y DCM (1 mL) se le añadió carbonildiimidazol (134,96 mg, 832,34 μmol), DIPEA (268,93 mg, 2,08 mmol, 362,44 μL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el compuesto 7-isopropoxi-2-(4-piperidil)-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (148,02 mg, 277,45 μmol, sal de TFA) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 10 mL). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-[1-[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-piridil]-4-piperidil]carbamoil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida **Ejemplo 157** (0,042 g, 52,82 μmol, 7,62 % de rendimiento, sal de formiato).

Condiciones de HPLC preparativa: Columna/dimensiones: X BIRDGE C18 (19*250) mm, 5 μm; fase móvil A: 5 mM AA en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente (tiempo/ %B): 0/20, 2/20, 15/52,2, 15,1/98, 18/98, 18,1/20, 21/20; velocidad de flujo: 17 ml/min; solubilidad: ACN+AGUA.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,80 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (q, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (q, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37 (q, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (q, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,72 (q, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m1H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 734,14 [M + H] $^+$.

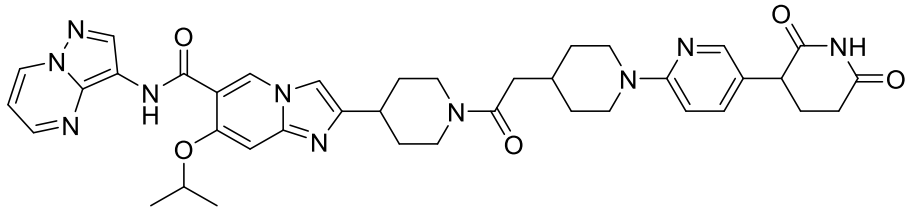
El **Ejemplo 158** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 157



2-(1-((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)piperidin-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (q, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (q, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (q, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,00 (q, 1H), 3,84 (q, 1H), 3,70 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 752,33 [M + H] $^+$.

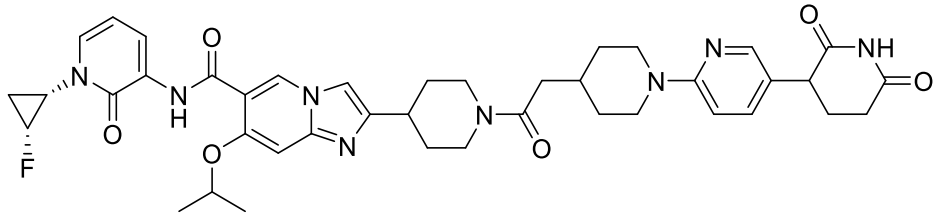
El **Ejemplo 159** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 13,88 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,11 (q, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (q, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (q, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 8H), 1,20 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 733,15 [M + H] $^+$.

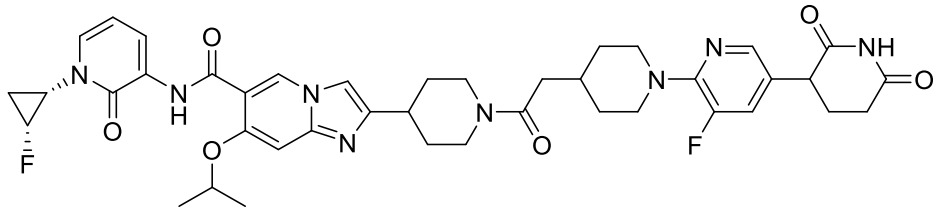
El **Ejemplo 160** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,76 (m, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,48 (q, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (q, 1H), 7,36 (q, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,71 -1,24 (m, 14H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 767,73 [M + H] $^+$.

El **Ejemplo 161** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68

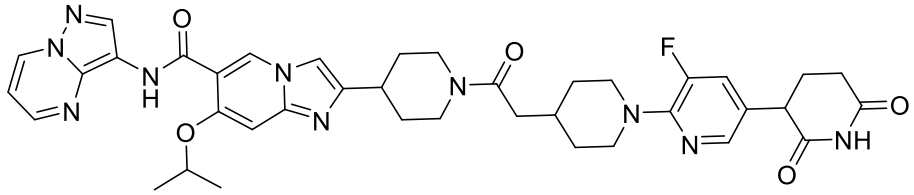


2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,80-2,54 (m, 6H), 2,27 (m, 3H), 2,00 (m, 4H),

1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 11H), 1,29 (m, 2H). LCMS (ES^-): *m/z* 783 $[M - H]^-$.

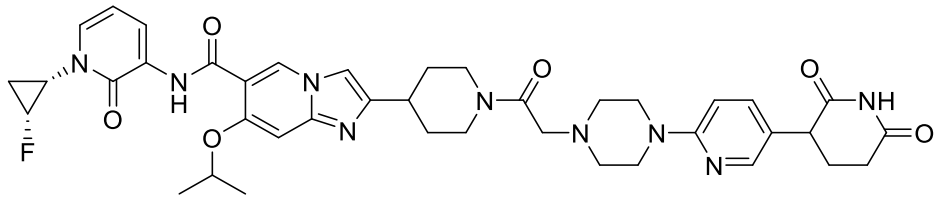
El **Ejemplo 162** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-7-iso propoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): **δ:** 10,84 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,09 (q, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (q, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (q, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (q, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 2,81 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 2,27 (m,3H), 1,99 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,29 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 751,73 $[M + H]^+$.

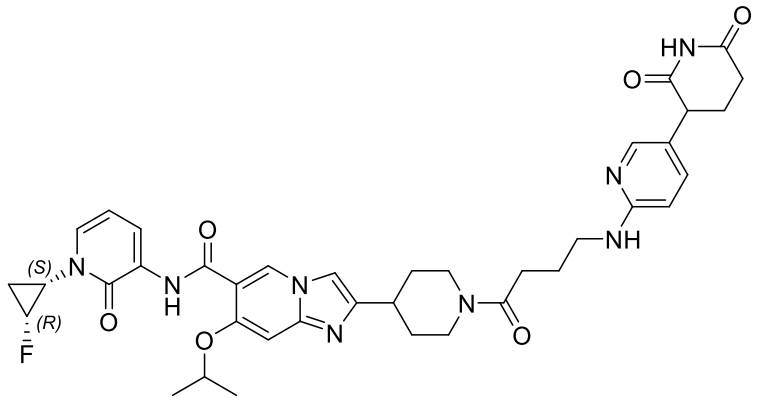
El **Ejemplo 163** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-(1-(2-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2 R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carbox amida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,80 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,47 (q, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,74 (q, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,7 Hz, 6H), 3,13 (q, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,66 (s, 2H), 1,51 (m, 10H). LCMS (ES+): m/z 768,22 $[M + H]^+$

El **Ejemplo 164** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68

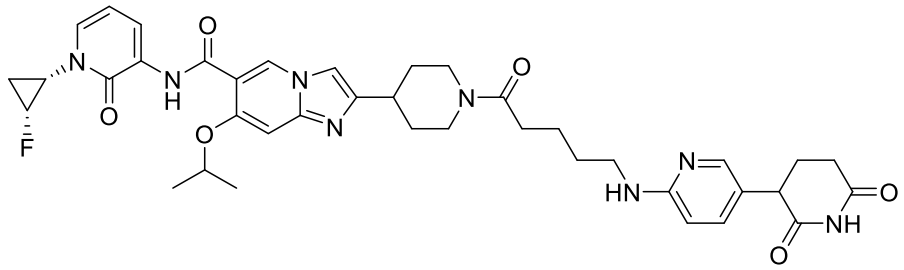


2-(1-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)amino)butanoil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-flu

orociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,74 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 8,48-8,46 (dd, *J*=2, 7,6Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=2,4, 8,8Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,47 (t, *J*= 5,4Hz, 1H), 6,42 (d, *J*= 8,4Hz, 1H), 6,33(t, *J*=7,2Hz, 1H), 5,03-5,01 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,65-3,61 (dd, *J*=4,8, 12Hz, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,18-1,95 (m, 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 10H). LCMS (ES+): m/z: 727.61 $(M+H)^+$

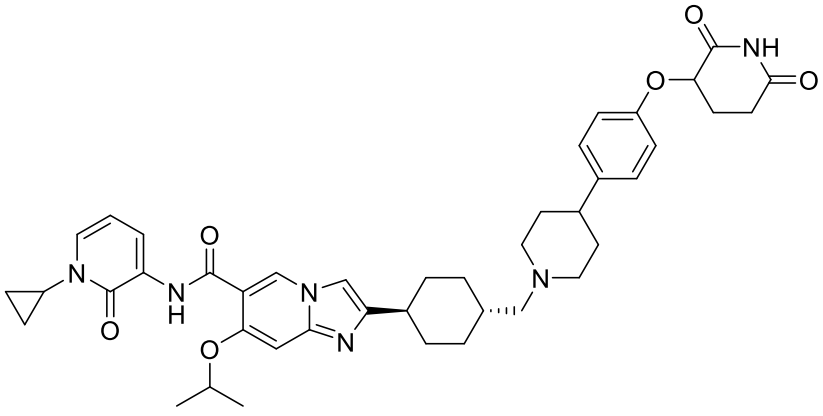
El **Ejemplo 165** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 68



2-(1-(5-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)amino)pentanoil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (d, 2H), 9,17 (s, 1H), 8,48-8,46 (dd, *J* =1,6, 7,2Hz, 1H), 7,78 (d, *J* =2Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43(d, *J* =6Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* =2,4, 8,4Hz, 1H), 7,15(s, 1H), 6,45-6,40 (m, 2H), 6,33(t, *J* =7,2Hz, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,66-3,61(dd, *J* =5, 11,8Hz, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,49-32 (m, 4H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,67(s, 3H), 1,65-1,42 (m, 10H). LCMS (ES+): *m/z* 741,23 $[M+H]^+$

El **Ejemplo 166** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47

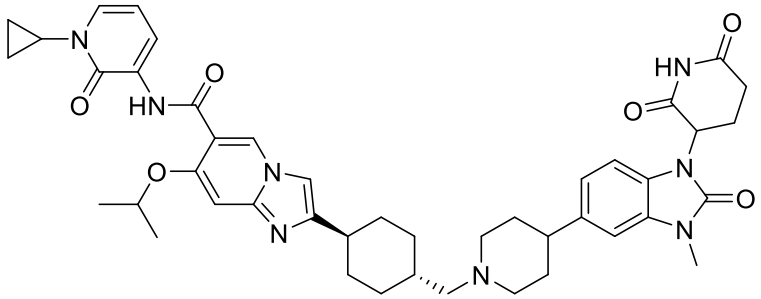


N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,91 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 30,7 Hz, 1H), 7,31 (q, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,27 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,71 (m, 6H), 2,59

(m, 1H), 2,15 (m, 5H), 1,91 (d,2H), 1,72 (m, 5H), 1,52 (m, 8H), 1,05 (m, 3H), 0,90 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 735,51 $[M + H]^+$.

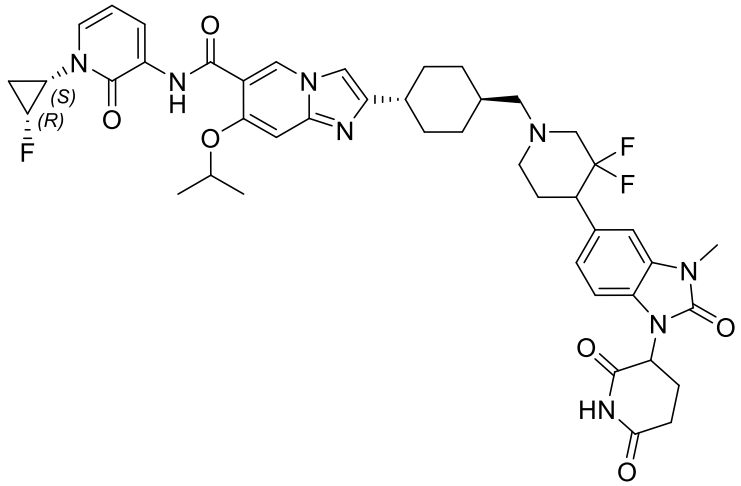
El **Ejemplo 167** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11,10 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,21- 7,00 (m, 3H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,89 (m, 9H), 2,14-1,79 (m, 11H), 1,52 (m, 7H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,91 (m, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 789,54 $[M + H]^+$.

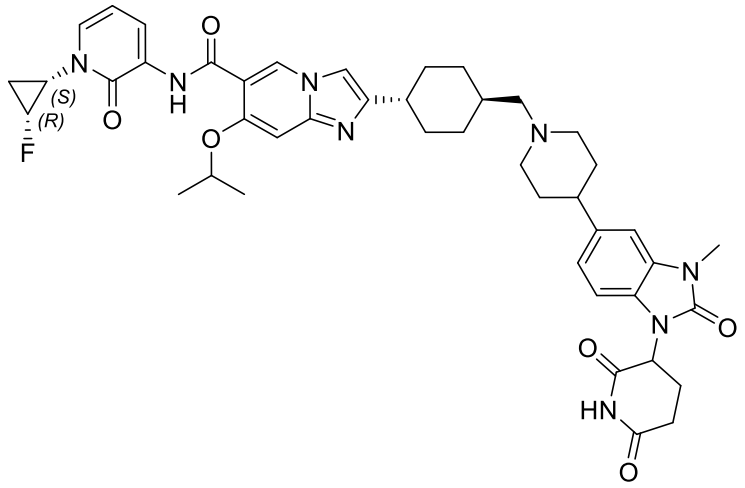
El **Ejemplo 168** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11,10 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (m, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 -7,07 (m, 4H), 6,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,05 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,50 (m, 4H) 1,45 (m, 9H), 1,04 (m,1H). LCMS (ES^+): *m/z* 843,73 $[M + H]^+$.

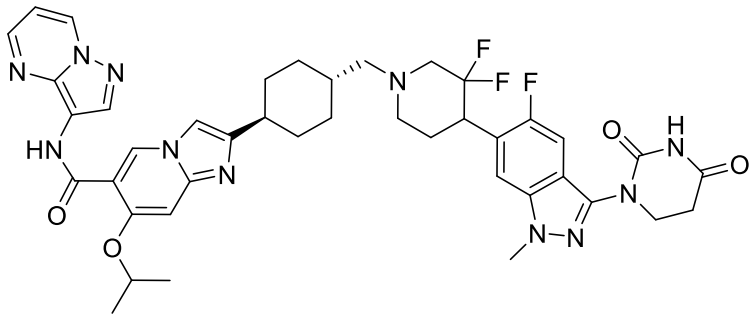
El **Ejemplo 169** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il) piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7 -isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11,10 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 21,3 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,89 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,14-1,9 (m, 10H), 1,70 - 1,57 (m, 9H), 1,49-1,22 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 807,40 [M + H] $^+$.

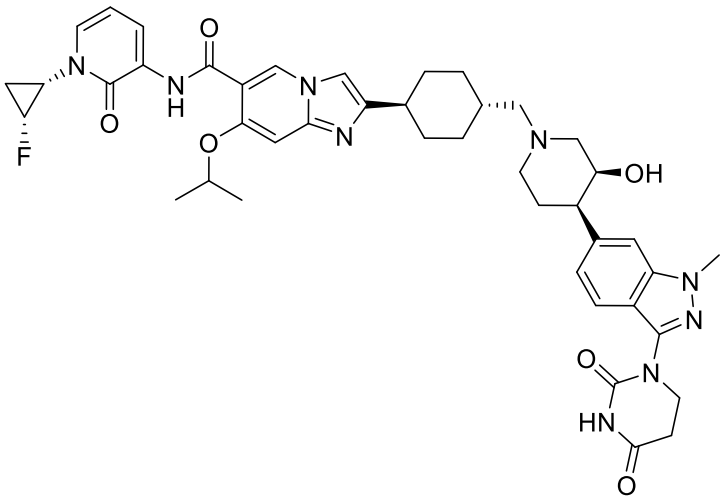
El **Ejemplo 170** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-d ifluoropiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a] piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,57 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,09 (q, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (q, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,34 (m, 7H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 9H), 1,07 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 812,28 [M+H]$^+$

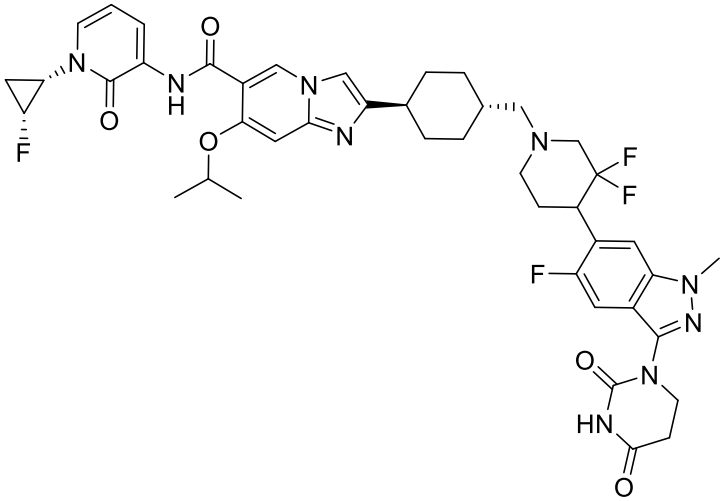
El **Ejemplo 171** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,66 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,48 (q, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,22 - 3,95 (m, 5H), 3,07 (m, 8H), 2,76 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,56 (m, 9H), 1,24 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 808,35 [M + H] $^+$.

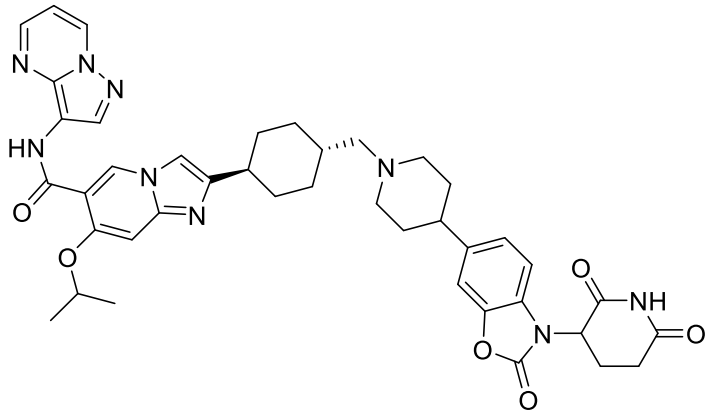
El **Ejemplo 172** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,60 (d, *J* = 24,5 Hz, 2H), 9,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 34,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 6,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,77 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,57 (m, 15H), 1,19 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 846,31 [M+H]$^+$

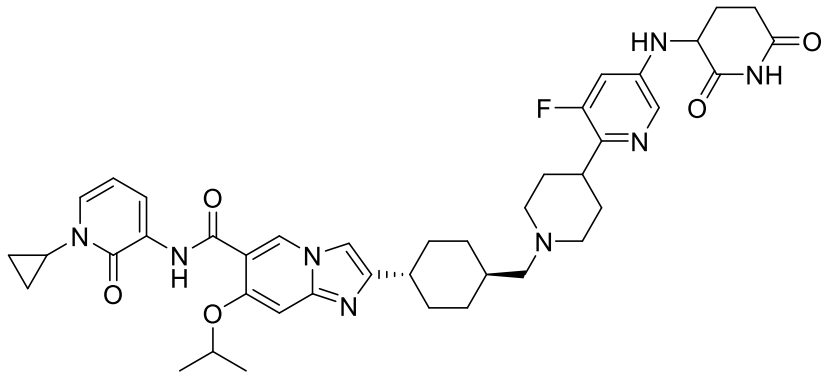
El **Ejemplo 173** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)piperidin-1-il) metil)ciclohexil)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxami da

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11,20 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 9,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 9,09 (q, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (q, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,73 (d, *J* = 30,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 5,34 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,81 (m, 9H), 1,54 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 760,25 [M + H] $^+$.

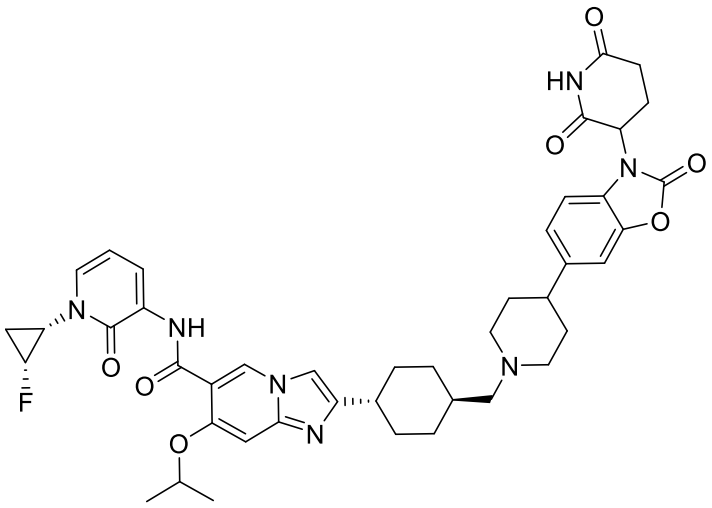
El **Ejemplo 174** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino) -3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxa mida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,84 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,44 (q, 1H), 7,94 (d, *J* = 43,7 Hz, 2H), 7,38 - 6,93 (m, 4H), 6,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,32 (t, *J* = 7,2 Hz,1H), 5,20 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,56 - 3,09 (m, 8H), 2,69 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 8H), 1,57 (m, 9H), 1,21 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,91 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 753,28 [M + H] $^+$.

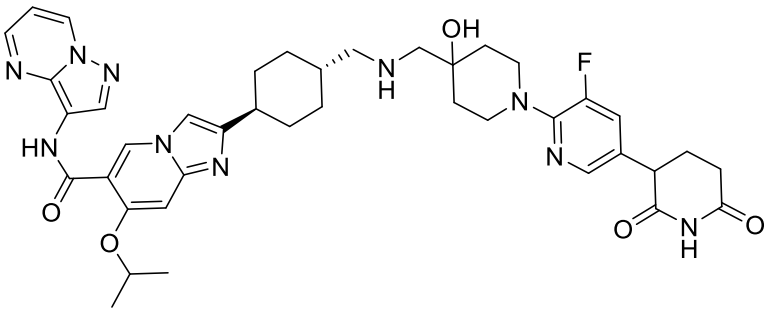
El **Ejemplo 175** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)piperidin-1-il) metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiim idazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11,20 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 30,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 3,32 (m, 6H), 2,89 (m, 5H), 2,51 -1,75 (m, 20H), 1,48 (m, 1H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 794,19 [M + H] $^+$.

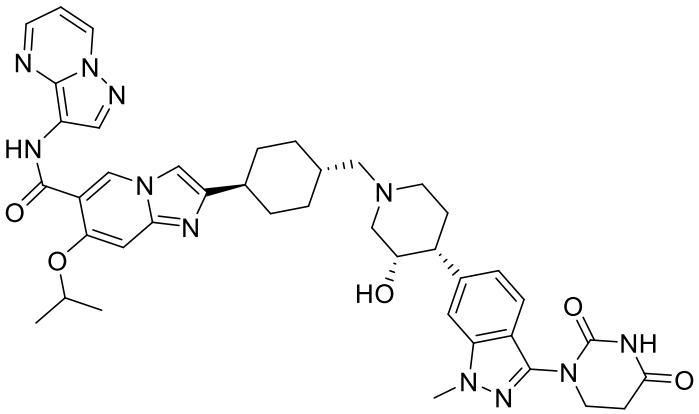
El **Ejemplo 176** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-[4-[[[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]metilamino]metil]cicloh exil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,87 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,12 (q, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (q, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 26,4 Hz, 2H), 7,46 (q, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (q, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,71-1,54 (m, 11H), 1,20 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 767,17 [M + H] $^+$.

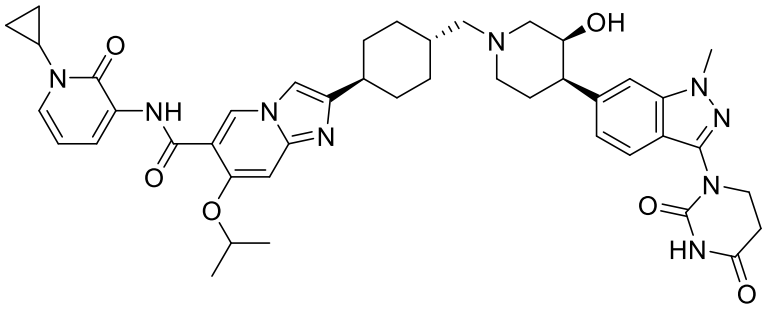
El **Ejemplo 177** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1S,4r)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,53 (m, 2H), 9,33 (s, 1H), 9,12 (q, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,57 (q, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 30,0 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 5,14 (m,1H), 4,23 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,10 - 2,76 (m, 10H), 2,60 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,55 (m, 8H), 1,24 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 774,41 [M + H] $^+$.

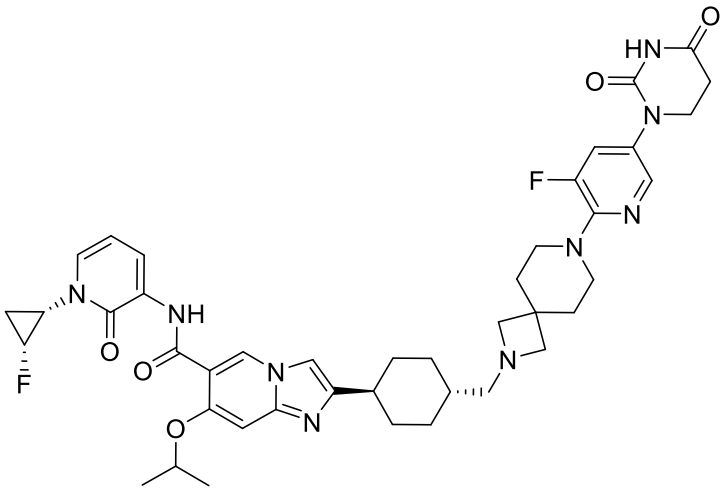
El **Ejemplo 178** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1S,4r)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10,76 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 28,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (q, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,93 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,19 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,52 (m, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,04 (m, 3H), 0,90 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 790,30 [M + H] $^+$.

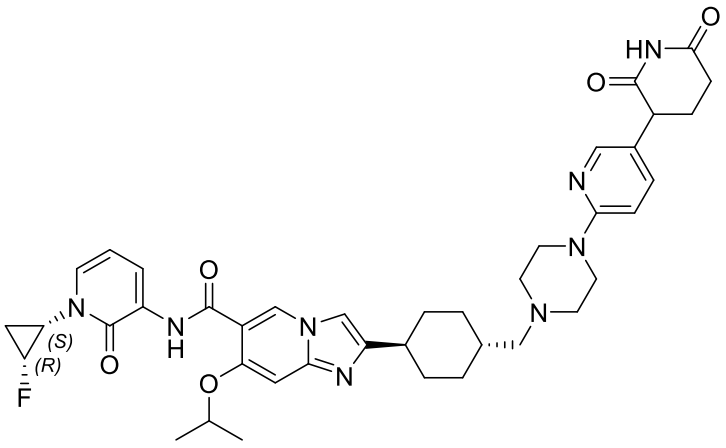
El **Ejemplo 179** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4S)-4-((7-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,63 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,63 (q, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,30-4,95 (m, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,00-3,53 (m, 4H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,33-3,18 (m, 3H), 3,16 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,81 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,22-2,03 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 2,00-1,82 (m, 5H), 1,75-1,42 (m, 11 H), 1,32-1,13 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 798,81 [M +H]$^+$

El **Ejemplo 180** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47

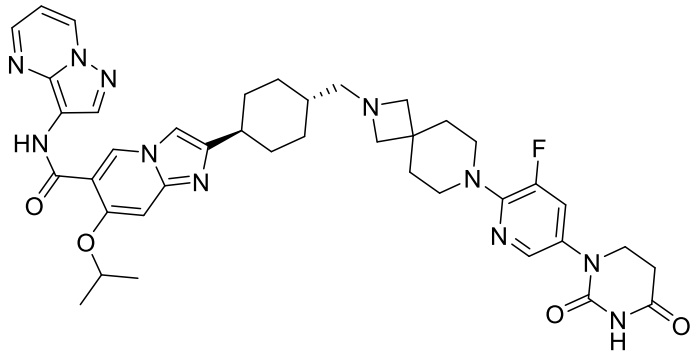


2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,84 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,48 (q, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,51 (q, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,30 - 4,89 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,80 (q, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,21 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,75-2,67

(m, 2H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,08-1,87 (m, 4H), 1,72-1,41 (m, 9 H), 1,19 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 739,26 [M+H]$^+$

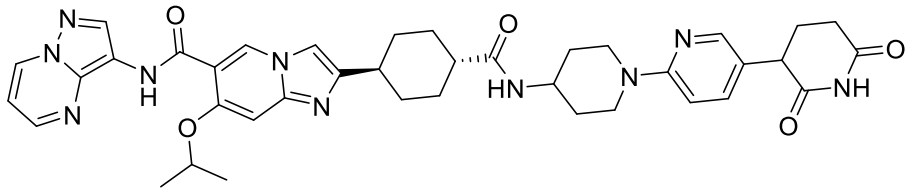
El **Ejemplo 181** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3-fluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 9,68 (s, 1H), 9,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (q, 1H), 5,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (q, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,22-3,17 (m, 3H), 2,81 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 26,8 Hz, 6H), 1,7-1,62 (m, 1H), 1,54 -1,42 (m, 8 H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 764,25 [M + H]$^+$

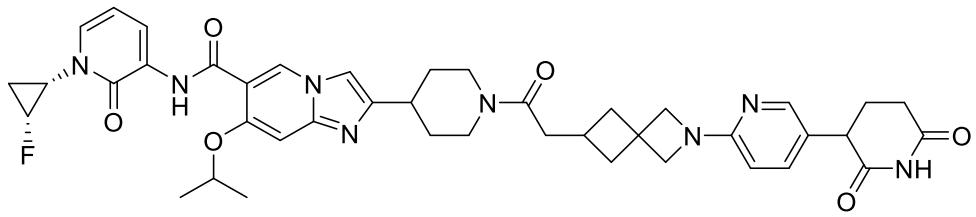
El **Ejemplo 182** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-((1r,4r)-4-((1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)-7-isopropoxi-N-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,12 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,40 (q, 1H), 5,18 (d, *J* = 82,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,78 (q, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,98 (s, 1H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 733,27 [M +H]$^+$

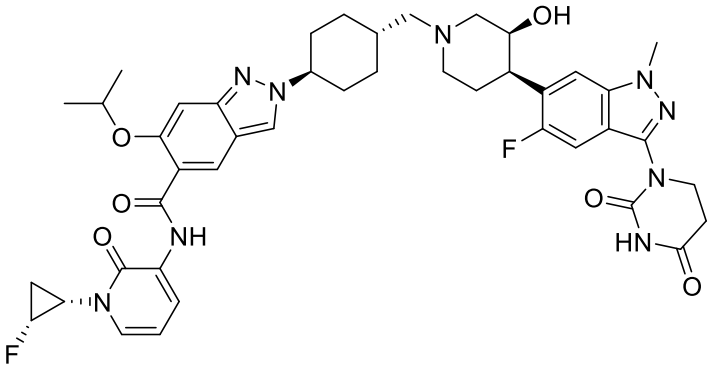
El **Ejemplo 183** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 47



2-(1-(2-(2-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,79 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48-8,46 (dd, *J* =1,6, 7,6Hz, 1H), 7,88 (d, *J* =2Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43(d, *J* =7,2Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* =2,4, 8,4Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,35-6,31 (m, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (dd, *J* =4,8, 12,4Hz, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,15 (t, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,22-1,87 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 11H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 779,19 [M +H]$^+$

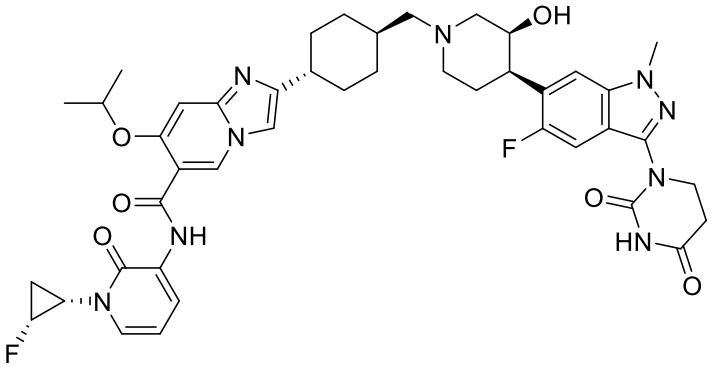
El **Ejemplo 184** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,51-8,57 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,20-4,99 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,81-3,82 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 4H), 2,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,91-2,23 (m, 10H), 1,72-1,65 (m, 11H), 1,12-1,15 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 826,59 [M + H]$^+$

El **Ejemplo 185** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 15



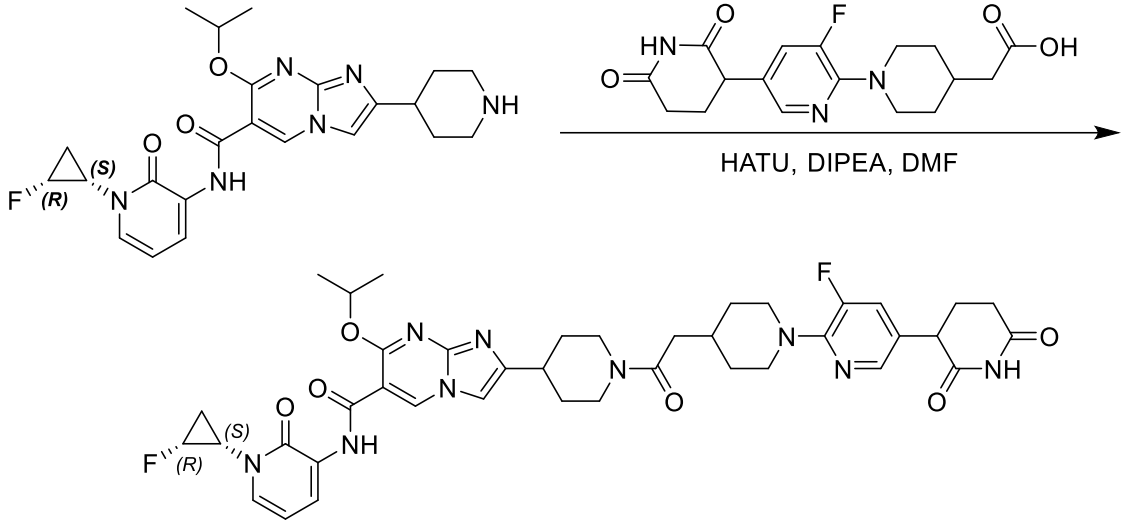
2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-hidroxipiperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidr

opiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,66 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,41 (s, 1H) , 8,47 (q, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 6,37 (t, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,29-4,95 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,45-3,20 (m, 5H), 3,05 (m, 2H), 2,90-2,62 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,70-1,40 (m, 11H), 1,23 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 826,52 $[M + H]^+$

Síntesis del Ejemplo 186

2-(1-(2-(1-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida



A una solución agitada de 7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]-2-(4-piperidil)imidazo[1,2-a] pirimidin-6-carboxamida (245,38 mg, 431,61 µmol, sal de TFA) y ácido 2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]acético (0,200 g, 431,61 µmol, sal de TFA) en DMF (2 mL) se añadieron DIPEA (167,35 mg, 1,29 mmol, 225,54 µL) y HATU (180,52 mg, 474,77 µmol) a 0°C.Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó a 25 ºC durante 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-[1-[2-[1-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidilo]acetil]-4-piperidil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil] imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (0,1 g, 127,10 µmol, 29,45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Condiciones de HPLC preparativa:

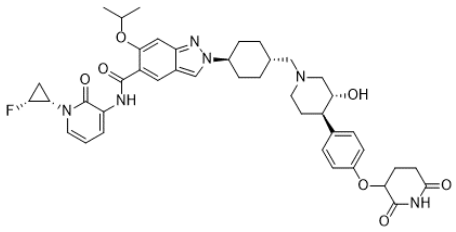
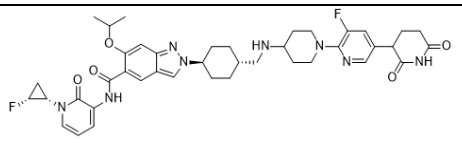
Columna/dimensiones: X-BRIDGE C18 (19 * 250 * 5 µ)

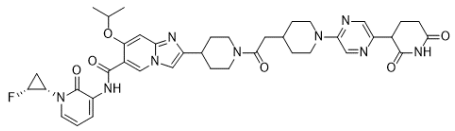
Fase móvil A: 10 MM AA en agua

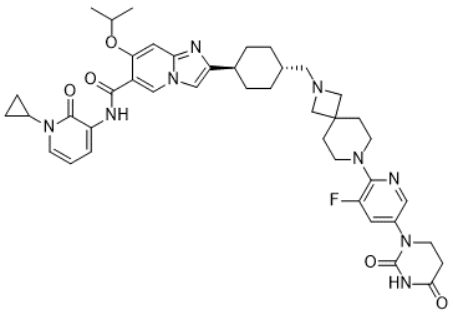
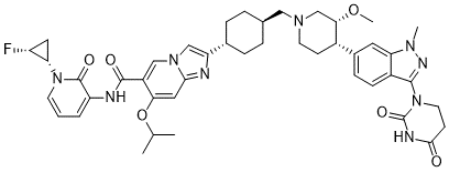
Fase móvil B: Acetonitrilo al 100 %

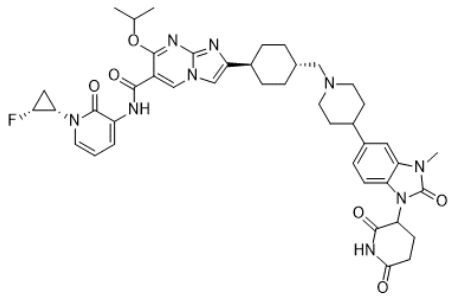
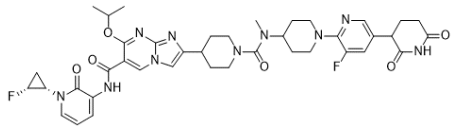
Gradiente (% de tiempo de B): 0/10, 2/20, 13,50/58, 13,60/98, 16/98, 16,10/10, 19/10
Velocidad de flujo: 17mL/min
Solubilidad: Agua + acetonitrilo
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,50 (m, 7H), 2,22 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,47 (m, 10 H), 1,31 (m, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 786,53 [M + H] $^+$

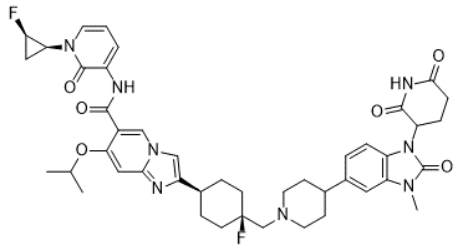
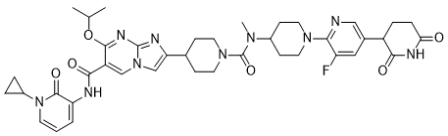
Los siguientes ejemplos se realizaron de forma similar a los ejemplos enumerados anteriormente:

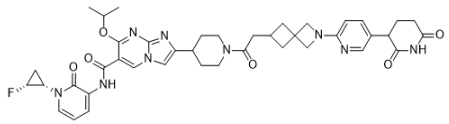
Número de ejemplo	**Estructura**	**LCMS (ES$^+$): m/z [M+H]$^+$**	**NMR**
187		769,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 – 8,50 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,40 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,31 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 5,14 (bs, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 2H), 3,58 – 3,40 (bs, 2H), 3,06 (bs, 1H), 2,84 (bs, 1H), 2,76 – 2,53 (m, 4H), 2,33 – 2,04 (bs, 7H), 1,99 – 1,82 (m, 5H), 1,68 – 1,56 (bs, 4H), 1,52 (d, J= 11,6 Hz, 6H).
188		753,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,85 (s, 2H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,48 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H),

			8,37 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 14,4, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,99 - 4,97 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 5H), 2,17 - 2,14 (m, 1H), 1,99 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 7H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 1H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,05 - 1,03 (m, 2H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,92 - 0,90 (m, 2H).
189		768,24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10,74 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (dd, J= 7,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,33 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,98 (m,1H), 3,89 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,75 (d, J= 11,2 Hz, 2H), 1,47 (m, 10 H), 1,17 (m, 3H)

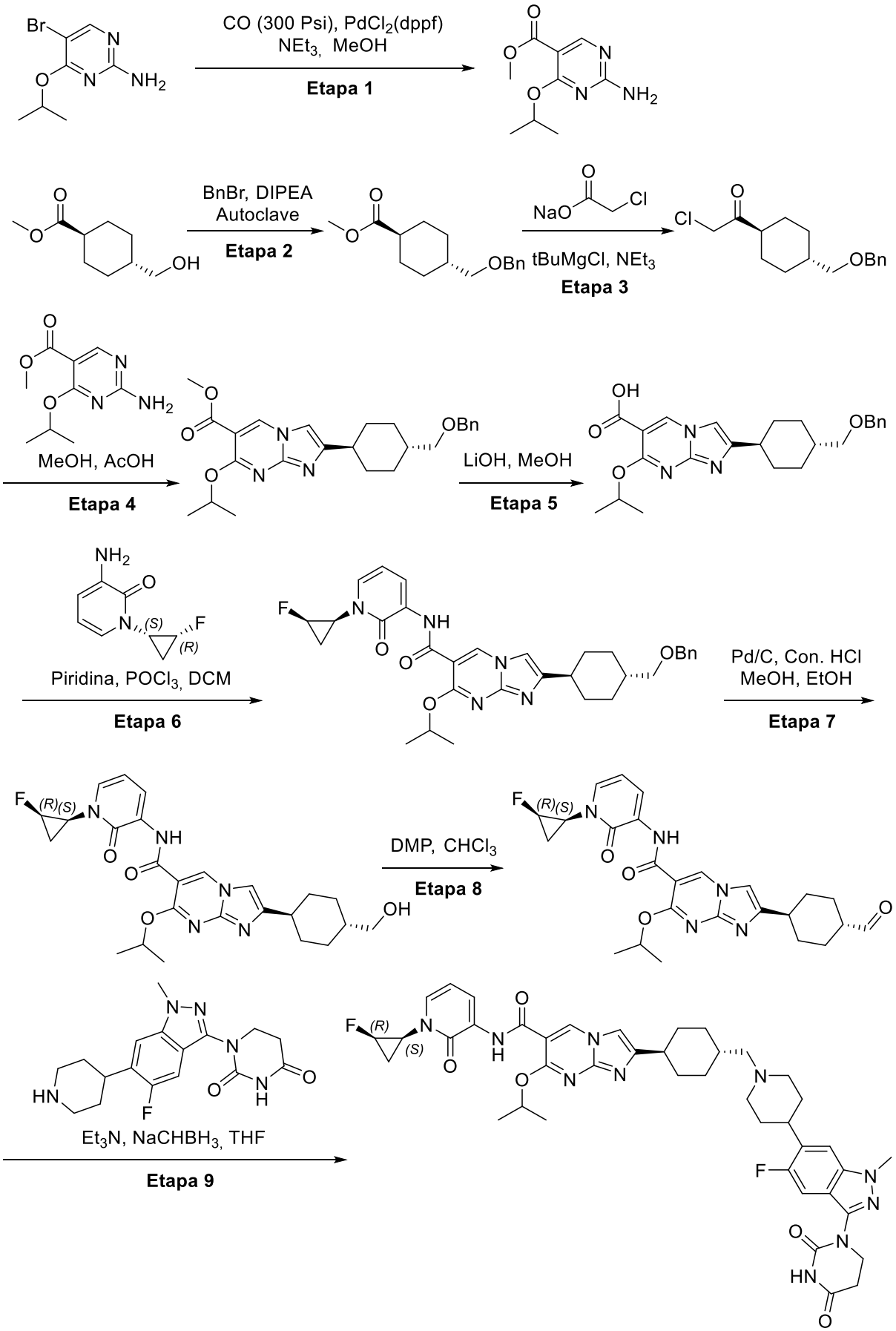
190		780,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,65 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (q, J = 2,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,63 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70-7,35 (m, 2H), 6,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,10 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,16 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,75 (q, J = 14,8 Hz, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,11 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,00-1,82 (m, 5H), 1,75-1,35 (m, 9H), 1,25-1,08 (m, 2H), 1,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 0,91 (q, J = 5,5 Hz, 2H).
191		822,22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,66 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,48 (q, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,48 (q, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,95

			(m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,56 (q, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H).
192		808,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 10,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,03-2,9 (m, 6H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,03 -1,8 (m, 10H), 1,60-1,54 (m, 10H), 1,21 (m, 2H).
193		801,17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10,88 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 6,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62-5,61 (m, 1H), 5,15-4,95 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,60 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 2,91-2,82 (m, 5H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,81-2,20 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 5H), 1,58-1,55

			(m, 6H), 1,48-1,41 (m, 1H).
194		825,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,08 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (q, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,33 (q, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,03 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,22 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,72 (q, 1H), 1,52 (q, 1H).
195		783,19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 10,90 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 7,2Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 14,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62-5. 60 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,88- 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 5H), 2,72 - 2,66 (m, 4H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 3H), 1,82 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m,

			4H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,05 – 1,04 (m, 2H), 0,93 – 0,90 (m, 2H).
196		780,62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10,85 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,19-4,95 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 4H), 1,58-1,42 (m, 12H).

Ejemplo 197 Síntesis de 2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-N-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida


CO (300 Psi), PdCl2(dppf)
NEt3, MeOH
Etapa 1
BnBr, DIPEA
Autoclave
Etapa 2
NaO
Cl
tBuMgCl, NEt3
Etapa 3
MeOH, AcOH
Etapa 4
LiOH, MeOH
Etapa 5
Piridina, POCl3, DCM
Etapa 6
Pd/C, Con. HCl
MeOH, EtOH
Etapa 7
DMP, CHCl3
Etapa 8
Et3N, NaCHBH3, THF
Etapa 9

Etapa 1:

Un autoclave parr (2 L) se cargó con 5-bromo-4-isopropoxi-pirimidin-2-amina (50 g, 215,45 mmol), MeOH (700 mL) y se purgó con gas de N_2 durante 10 minutos. Se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (4,72 g, 6,46 mmol), trietilamina (26,16 g, 258,5 mmol, 36 mL) y la mezcla de reacción se llenó con gas CO (300 psi) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (500 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200) y 30 a 60 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-amino-4-isopropoxipirimidin-5-carboxilato de metilo (31 g, 129,32 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS (ES^+): *m/z* 212,32 $[M + H]^+$

Etapa 2:

Se cargó un autoclave de 2 L con 4-(hidroxietil)ciclohexan carboxilato de metilo (200 g, 1,16 mol), DIPEA (458 mL 2,55 mol), bromuro de bencilo (337,2 g, 1,97 mol, 234 mL) a temperatura ambiente y se agitó a 130 °C durante 8 horas. Tras el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3 × 500 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (malla 100-200) y 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(benciloxi-metil)ciclohexancarboxilato de metilo (230 g, 76 % de rendimiento) como un líquido amarillo.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,31 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,23 (d, *J*= 8, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,83 (d, *J*= *11,6* 2H), 1,77 (d, *J*= *11,6* 2H), 1,54 (s, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,01 (m, 2H).

Etapa 3:

A una solución agitada de 4-(benciloximetil)ciclohexancarboxilato de metilo (100 g, 381,18 mmol) en THF (1 L) se le añadió trietilamina (154,29 g, 1,52 mol, 212,52 mL) y cloroacetato de sodio (177,60 g, 1,52 mol) a -20 °C y se agitó durante 1 hora. Entonces se añadió una solución de cloruro de terc-butilmagnesio (2 M en THF, 762 mL) por goteo durante un período de 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado frío (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-2-cloro-etanona (90 g, 85 % de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,31 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,45 (d, *J*= 12, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,54 (s, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,01 (m, 2H).

Etapa 4:

Una solución agitada de 2-amino-4-isopropoxi-pirimidin-5-carboxilato de metilo (20 g, 94,69 mmol) y 1-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-2-cloro-etanona (60,00 g, 213,68 mmol) en metanol (140 mL) se le añadió ácido acético (8,39 g, 139,75 mmol, 8,00 mL) y la mezcla se purgó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C18, 0,1 % de ácido fórmico en MeCN (0 a 65 %). Las fracciones se combinaron y extrajeron con acetato de etilo (2 × 200 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (24 g, 42,70 mmol, 45 % de rendimiento) como un semisólido marrón pálido. LCMS (ES^+): *m/z* 438,26 $[M + H]^+$

Etapa 5:

Una solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (4 g, 9,14 mmol) en metanol (40 mL), THF (40 mL) y agua (20 mL) se enfrió hasta 0 ºC antes de añadir hidróxido de litio monohidratado, 98 % (1,15 g, 27,43 mmol, 762,13 µL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua (40 mL) y se acidificó con HCl 2 N hasta pH=5-6 y se extrajo con metanol al 10 % em DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico (2,5 g, 5,35 mmol, 58,5 % de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 424,37 $[M + H]^+$

Etapa 6:

A una solución agitada de ácido 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico (2,5 g, 5,90 mmol) clorhidrato de 3-amino-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]piridin-2-ona (1,45 g, 7,08 mmol) en DCM (25 mL) se le añadió piridina (4,58 g, 57,87 mmol, 4,68 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Entonces se añadió tricloruro de fosforilo (3,37 g, 21,96 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a t.a. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lacó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (8,0 g, 13,41 mmol, 62,96 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES^+): *m/z* 574,51 $[M + H]^+$

Etapa 7:

A la solución agitada de 2-[4-(benciloximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (3,75 g, 6,54 mmol) en metanol (37,5 mL) y etanol (75 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10 %, 50 % de base húmeda (3,75 g, 35,23 mmol) y ácido clorhídrico, sol. ac. al 36 % p/p (238,34 mg, 6,54 mmol, 297,92 µL) y la reacción se agitó durante 2 hora a 25 °C bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite mediante el uso de MeOH al 10 % en DCM (100 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se disolvió en MeOH al 10 % en DCM (100 mL) y se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[rac-(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil] imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (2 g, 3,72 mmol, 56,95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 484,29 $[M + H]^+$

Etapa 8:

A una solución agitada de 2-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil]imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (1 g, 2,07 mmol) en cloroformo (10 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,43 g, 3,38 mmol) a 0-5 °C y se agitó durante 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado frío (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se trituró con éter dietílico (20 mL) para proporcionar 2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil] imidazo[1,2-a] pirimidin-6-carboxamida (0,8 g, 1,51 mmol, 73,10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ES^+): *m/z* 482,64 $[M + H]^+$

Etapa 9:

A una solución agitada de 2-(4-formilciclohexil)-7-isopropoxi-N-[2-oxo-1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-3-piridil] imidazo[1,2-a] pirimidin-6-carboxamida (125 mg, 259,60 µmol,) y 1-(5-fluoro-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (119,26 mg, 259,60 µmol, sal de TFA) en THF (5 mL) se le añadió trietilamina, 99 % (131,34 mg, 1,30 mmol, 180,91 µL) y se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de añadir cianoborohidruro de sodio (81,56 mg, 1,30 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, se retiró

el THF a presión reducida y se añadió agua (5 mL) al residuo y se agitó durante 15 minutos. Se filtró entonces y el sólido obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar

2-[4-[[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-N-[1-[(1S,2R)-2-fluorociclopropil]-2-oxo-3-piridil]-7-isopropoxi-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida (0,05 g, 60,52 µmol, 23,31 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Método de HPLC preparativa:

Columna/dimensiones: SUNFIRE c18 (19*150mm*5µm)

Fase móvil A: FA al 0,1 % en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/ %B): 0/10, 2/10, 8/30, 12/30, 12,10/100

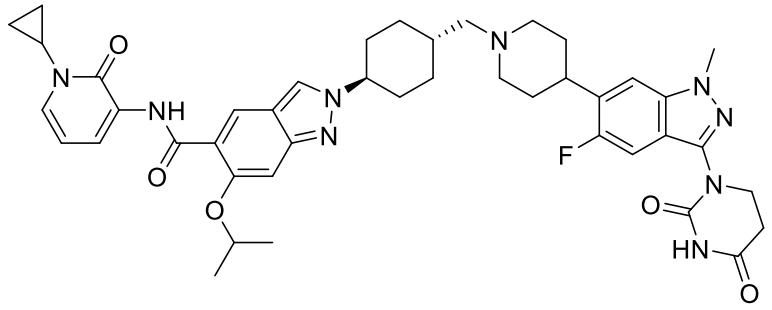
Velocidad de flujo: 18 mL/min

Solubilidad: MeCN + THF

LCMS (ES^+): *m/z* 811,58 $[M + H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,46 (d, *J*= 4Hz, 1H), 8,47(d, *J* =7,2 Hz, 1 H), 7,65-7,58 (m, 2 H), 7,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H) 6,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 1H), 3,99(s, 3H), 3,90 (t, *J*=6,6Hz, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,01 (d, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,74 (t, *J*=6,6Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 2H), 2,08-1,80 (m, 10H), 1,60-1,53 (8H), 1,47-1,41 (m, 3H), 1,06-1,03 (m, 2H).

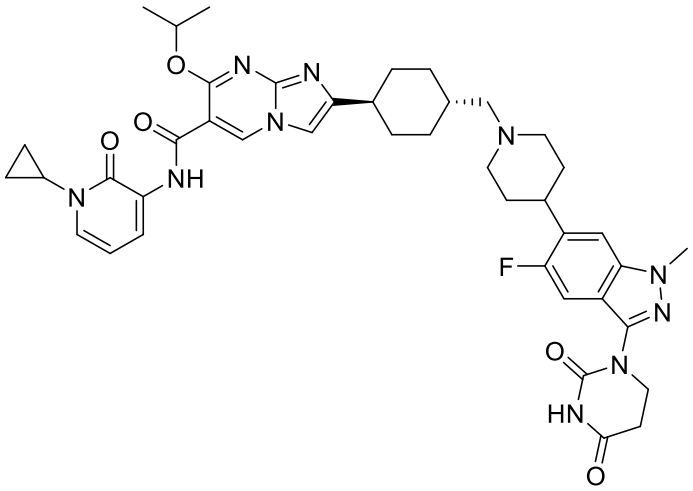
El **Ejemplo 198** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 113



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-6-isopropoxi-2H-indazol-5-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,00-2,51 (m, 5H), 2,50-2,07 (m, 4H), 2,05-1,67 (m, 11H), 1,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,14 (d, *J* = 12,0 Hz, 4H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H). LCMS (ES^+): *m/z* 792,67 $[M + H]^+$.

El **Ejemplo 199** se preparó sustancialmente siguiendo la síntesis del Ejemplo 197



N-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxamida

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,71 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,43 (q, 1H), 7,61 (q, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,21 (q, 2H), 2,06 (q, 6H), 1,93 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 1,78 (d, *J* = 19,7 Hz, 3H), 1,55 (t, *J* = 3,1 Hz, 6H), 1,42 (q, 3H), 1,05 (q, 2H), 0,92 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H). LCMS (ES$^+$): *m/z* 793,59 [M + H]$^+$.

V. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

Ensayo 1. Ensayo de degradación de IRAK4, método HiBiT

Los compuestos seleccionados se probaron en un ensayo de degradación de IRAK4 mediante el uso del método HiBiT. Los valores de DC_{50} se proporcionan en la Tabla 1.

Materiales

El medio Eagle modificado de Dulbecco libre de fenol rojo (DMEM) y el suero bovino fetal (FBS) se adquirieron de Gibco (Grand Island, NY, EE. UU.). El Nan-Glo® HiBiT Lytic Assay System se adquirió de Promega (Madison, WI, EE. UU.). Los matraces de cultivo celular y las microplacas de 384 pocillos se adquirieron de VWR (Radnor, PA, EE. UU.). La línea celular 293T se diseñó mediante la introducción de una etiqueta de fusión HiBiT en la terminal C del gen IRAK4 en células 293T (Synthego, Redwood City, CA, EE. UU.).

Análisis de degradación de IRAK4

La degradación de IRAK4 se midió mediante la cuantificación de señales luminiscentes mediante el uso del kit de ensayo Nan-Glo® HiBiT Lytic. Los compuestos de prueba se añadieron a placas de 384 pocillos por duplicado mediante el uso de una serie de diluciones de medio logaritmo de 11 puntos, con la dosis más alta fijada en 10 mM. A continuación, se

añadieron células 293T que expresaban IRAK4 marcada con HiBiT a placas de 384 pocillos a una densidad celular de 10 000 células por pocillo. Las placas se mantuvieron a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 6 horas. Las células que se trataron solo con DMSO sirvieron como control negativo; los pozos que contenían solo medios de ensayo sirvieron como control de fondo. Después de la incubación de 6 horas, se agregaron a las células los reactivos del ensayo Nan-Glo® HiBiT Lytic. La luminiscencia se adquirió mediante el uso de un EnVision™ Multilabel Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA, EE. UU.).

La Tabla 1 muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta descripción en el ensayo IRAK in vitro, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuestos establecida en los **Ejemplos 1-196** descritos en el presente.

"+++++" representa un valor DC_{50} inferior a 10 nM.
"++++" representa un valor DC_{50} de 10 nM - 100 nM.
"+++" representa un valor DC_{50} superior a 100 nM – 500 nM.
"++" representa un valor DC_{50} superior a 500 nM– 1000 nM.
"+" representa un valor DC_{50} superior a 1000 nM.

Tabla 1

Ejemplo	**DC50**
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	+++++
142	+++++
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	+++++

Ensayo 2. Ensayo de degradación de IKZF1, método HiBiT

Compuestos seleccionados de la presente descripción se probaron en un ensayo de degradación de IKZF1 utilizando el método HiBiT. Los resultados se establecen en la Tabla

2.

Materiales

El medio no-fenol rojo RPMI y el suero bovino fetal (FBS) se adquirieron de Gibco (Grand Island, NY, EE. UU.). El sistema de ensayo lítico Nano-Glo® HiBiT se adquirió de Promega (Madison, WI, EE. UU.). La línea celular NCIH929 (HiBiT-IKZF1) se generó de forma interna, que expresaba de forma endógena IKZF1 con etiqueta de fusión HiBiT mediante CRISPR a partir de células NCIH929 (ATCC CRL-9068 Manassas, VA, EE. UU.). Los matraces de cultivo celular y las microplacas de 384 pocillos se adquirieron de VWR (Radnor, PA, EE. UU.).

Análisis de degradación de IKZF1

La degradación de IKZF1 se determinó basándose en la cuantificación de la señal luminiscente mediante el uso del kit de ensayo lítico Nano-Glo® HiBiT. Se añadieron compuestos de prueba de la presente descripción y pomalidomida (POMALYST®, Bristol Myers Squibb, Nueva York, NY, EE. UU.) como control positivo a la placa de 384 pocillos a partir de una concentración superior de 10 µM con 11 puntos, titulación de media logarítmica en duplicados. Se añadieron células NCIH929 que expresaban IKZF1 marcada con HiBiT a placas de 384 pocillos en medio RPMI que contenía FBS al 10 % y 2-mercaptoetanol 0,05 mM a una densidad celular de 15 000 células por pocillo. Las placas se mantuvieron a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 6 horas. Las células tratadas en ausencia del compuesto de prueba fueron el control negativo y los pocillos que contenían solamente medio fueron el control positivo. Después de 6 horas de incubación, se añadieron reactivos de ensayo lítico Nano-Glo® HiBiT a los pocillos designados. La luminiscencia se adquirió mediante el uso de un lector de múltiples etiquetas EnVision® (PerkinElmer, Santa Clara, CA, EE. UU.).

La **Tabla 2** muestra la actividad de los compuestos seleccionados de la presente descripción en el ensayo de IKZF1 *in vitro*, en donde cada número de compuesto corresponde a la numeración de compuesto establecida en los **Ejemplos 1-197** descritos en la presente.

Tabla 2

Ejemplo	**DC_{50} (nM)**
23	S/A
31	S/A
38	S/A
41	S/A
47	S/A
48	S/A
49	S/A
50	S/A

52	S/A
53	S/A
55	S/A
68	S/A
69	S/A
70	S/A
71	S/A
73	S/A
81	S/A
87	S/A
96	S/A
98	S/A
104	S/A
105	S/A
108	S/A
113	S/A
114	S/A
115	S/A
120	S/A
121	S/A
122	S/A
123	S/A
125	S/A
128	S/A
129	S/A
142	S/A
147	S/A
153	S/A
159	S/A
162	S/A

"S/A" significa sin actividad significativa detectada a la concentración más alta probada.

No se observó un efecto significativo sobre el nivel de proteína IKZF1 después de 6 horas de tratamiento de células NCIH929.11 con compuestos de prueba de la descripción enumerados en la Tabla 2 a concentraciones de hasta 10 μM, mientras que el control positivo, pomalidomida, indujo una degradación del 90 % de IKZF1 con DC_{50} de 44 nM a las 6 horas.

Ensayo 3. Farmacocinética (PK) en perros Beagle macho

Se determinó el perfil farmacocinético (PK) en plasma de dos compuestos de la presente invención en perros Beagle macho después de una única administración de dosis IV (5 mg/kg) y PO (10 mg/kg). El estudio se realizó bajo condiciones que no eran de GLP, a menos que se establezca lo contrario, todos los reactivos analíticos eran de grado de reactivo de laboratorio estándar.

Los perros Beagle macho se alojaron individualmente y se mantuvieron en un entorno controlado. Se le proporcionó comida estándar Pedigree® (Pedigree India Private Ltd, Telangana, India) una vez al día. Tuvieron acceso a agua para beber de forma libre. Se configuraron los controles ambientales de la habitación en la que se alojaron los animales para mantener un intervalo de temperatura de 22-25 ºC, una humedad relativa de 40-70 % y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. El veterinario actuante seleccionó animales normales sanos con pesos de 10±1 kg y se aclimataron por un mínimo de tres días antes de iniciar el estudio. Los perros se identificaron con un número de chip insertado en la región del cuello. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Animal Institucional (IAEC).

2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, como se describió en el Ejemplo 48 (“Compuesto 48”), y 2-((1R,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, como se describió en el Ejemplo 169 (“Compuesto 169”), se formularon cada una mediante disolución del compuesto en polietilenglicol (PEG400) (10 %) con agitación, seguido por la adición lenta de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD) al 11,11 % (90 %) en agua. La dosis del vehículo fue de PEG400 (10 %) y HP-β-CD al 11,11 % (90 %) en agua. Las formulaciones y el vehículo se prepararon en el día de la dosificación y se almacenaron a temperatura ambiente hasta su uso.

Todos los animales se pesaron antes de la administración del fármaco. Los animales se dividieron en grupo intravenoso (IV) o grupo *per os* [por boca] (PO) para cada compuesto evaluado, con 3 animales en cada grupo. El grupo de dosificación de vehículo también incluía grupos IV y PO, lo cual hace un total de 6 grupos de 3 animales cada uno, para un total de 18 animales. Los animales se sujetaron físicamente, recostados sobre el pecho, en una mesa de examen. La dosis IV se administró mediante inyección de bolo intravenoso en la vena cefálica y la dosis PO se administró mediante un tubo gástrico. El volumen de dosificación fue de 1 mL/kg para los grupos IV y de 2 mL/kg para los grupos PO. La concentración de dosificación fue de 5 mg/mL para los grupos IV y PO respectivamente. Los animales ayunaron durante la

noche y se les proporcionó alimento 4 horas después de la dosis. Después de la administración, se observaron los animales a intervalos regulares para detectar cualquier signo de enfermedad o reacción al tratamiento. Aparte de esto, se observaron los animales dos veces al día para detectar cualquier signo clínico, si lo hubiera, y se anotó en consecuencia.

En el grupo de tratamiento con excipiente, se recogió sangre entera para el aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en antes de la dosis y en los puntos temporales a las 2, 8, 24, 48, 72 y 96 horas. Para los dos grupos de dosis IV y PO de compuestos analizados, se recogió sangre entera para el aislamiento plasmático antes de la dosis y en los puntos temporales de 0,033, 0,083, 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 y 96 horas. La solución anticoagulante utilizada fue citrato de sodio al 6 % (v/v) (200 mM, pH 4,79) (tubos prerrefrigerados). La sangre entera de los grupos de dosis de tratamiento con compuestos IV y PO recogida antes de la dosis, 2, 8, 24, 48, 72 y 96 horas se sometió a aislamiento de PBMC.

La sangre entera recogida en los puntos temporales especificados anteriormente designada para el aislamiento de PBMC se sometió inmediatamente al procedimiento de aislamiento de PBMC, como se describe en el Ensayo 4 siguiente.

Para la preparación de la muestra, se extrajeron aproximadamente 1-2 mL de sangre entera de la vena periférica y se recogió en tubos marcados que contenían heparina de litio y, a continuación, se almacenaron en hielo. Las muestras de sangre se centrifugaron dentro de 15 minutos para separar el plasma a 1540 g a 4°C durante 10 minutos. El plasma se separó y se transfirió a tubos de microcentrífuga premarcados y se congeló inmediatamente a –80±10 °C hasta el bioanálisis. Las muestras se identificaron por artículo de prueba, grupo, número de animal y punto de temporal de recolección. Para la toma de muestras de sangre, se permitió un período de tiempo de ±2 minutos para 0,5 hora y ±5 minutos para 1 a 8 horas y ±15 minutos par 24 horas, y no se consideró una desviación.

Todas las muestras fueron analizadas por el sistema de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) ExionLC™ AD (AB Sciex LLC, Framingham, MA) seguido por el análisis de espectroscopia de masas en tándem (MS/MS) con SCIEX Triple Quad™ 4500 (AB Sciex LLC, Framingham, MA). Las muestras se resolvieron en una columna Kinetex® de 5 µm EVO C18 (50 x 4,6 mm) (Phenomenex, Inc., Torrance, CA) con 10 mM de acetato de amonio con ácido fórmico al 0,1 % en agua Milli-Q® (EMD Millipore, Burlington, MA) como fase móvil acuosa (A) y metanol al 100 % como fase móvil orgánica (B). La velocidad de flujo se estableció en 1 mL/min. El programa de gradiente de LC incluía condiciones iniciales de 95 % A a 0 minutos, con cambio a 5 % A a 1 minuto y mantener hasta 2,5 minutos antes de volver a las condiciones iniciales de 95 % A a 2,6 minutos y mantener hasta 3,0 minutos a 95 % A.

Se utilizó un método de ionización por electrospray (ESI) positiva para detectar analitos y

patrones internos mediante espectroscopia de masas. Las condiciones de monitoreo selectivo de reacciones (SRM) para el Compuesto 48 fueron Q1 m/z 773,1, Q3 m/z 389, potencial de descontaminación (DP) 100 V y energía de colisión (CE) 57 eV. Las condiciones de SRM para el Compuesto 169 fueron Q1 m/z 807,5, Q3 m/z 765,6, DP 80 V y CE de 49 eV. Otras condiciones de MS/MS para TA y patrón interno incluyeron potencial de salida de celda de colisión (CXP) 10, de gas de colisión (CAD) MEDIUM, gas de cortina (CUR) 40, gas nebulizador (GS1) 55, gas calefactor (GS2) 65, voltaje (V) de pulverización iónica 5500, temperatura (TEM) 550 y calentador de interfaz (IHE) ON.

Para el bioanálisis de muestras, se desarrolló un método de LC-MS/MS para analizar muestras de plasma según las directrices bioanalíticas. Se ejecutó un conjunto de nueve patrones de calibración antes del lote de muestras. El intervalo de calibración fue de 1-1000 ng/mL para todas las muestras. Los estándares de calibración fueron aceptables si las concentraciones extrapoladas no se desviaban en más del 20 %. En caso de que se excluya el patrón más bajo, la concentración medida informada de las muestras del estudio deberá ser superior al siguiente patrón aceptable más bajo. Si se excluye el patrón más alto, el patrón de calibración más alto informado será el segundo patrón más alto. Si la concentración de la muestra de estudio estaba por encima del límite superior de cuantificación (ULOQ), las muestras de estudio se diluyeron con una matriz en blanco, se procesaron y se analizaron.

Las muestras de control de calidad (QC) se prepararon a un mínimo de tres concentraciones, es decir, LQC (no más de 5 veces la de la concentración estándar más baja), HQC (no menos del 75 % de la concentración estándar más alta) y MQC (entre la concentración baja y la alta). Se analizaron un mínimo de 6 muestras de QC (tres concentraciones por duplicado) y un conjunto de muestras de QC (LQC, MQC y HQC) antes y después del lote de muestras. La concentración extrapolada de cada QC estaba dentro del 20 % de la concentración nominal si no se había realizado ninguna validación previa al estudio. No se ha descartado ningún nivel de QC por completo. Para aceptar un análisis analítico, al menos dos tercios de los patrones de calibración y QC cumplían los criterios de aceptación establecidos.

Parámetros farmacocinéticos como $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{último}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, AUC_{Extra} (%), $C_{máx}$, $C_{máx\_D}$, $T_{1/2}$, $T_{máx}$, MRT, C_0, Vd, Cl, %F se calcularon para cada animal mediante un modelo no compartimental con el software Phoenix® versión 8.1 (Certara, Princeton, NJ, EE.UU.). Todos los valores de los parámetros calculados se indican como valor ± DE a cuatro cifras significativas.

Los resultados de este estudio PK en perros Beagle macho para el Compuesto 48 se muestran en la Tabla 3 y la Tabla 4 a continuación y en la FIG. 1, y los resultados para el Compuesto 169 se muestran en la Tabla 5 y Tabla 6 a continuación y FIG.2.

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación IV de 5 mg/kg del Compuesto 48 en perros Beagle macho

	5 mg/kg IV				
Valores	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)
Media	4180	34,47	58,45	46,32	1719
SD	796,7	15,95	14,65	3,904	208,8

Tabla 4

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación PO de 10 mg/kg del Compuesto 48 en perros Beagle macho

	10 mg/kg PO		
Valores	$C_{máx}$ (ng/mL)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)	% F
Media	33,88	241,5	7,023
SD	11,50	158,9	4,621

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación IV de 5 mg/kg del Compuesto 169 en perros Beagle macho

	5 mg/kg IV				
Valores	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)
Media	3161	42,48	57,97	35,04	2211
SD	1274	10,05	12,71	3,046	216,6

Tabla 6

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación PO de 10 mg/kg del Compuesto 169 en perros Beagle macho

	10 mg/kg PO		
Valores	$C_{máx}$ (ng/mL)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)	% F
Media	32,22	472,5	10,69
SD	14,38	53,78	1,216

Ensayo 4. Farmacodinámica (PD) en perros Beagle macho

Se realizaron análisis de biomarcadores de farmacodinámica (PD) de PMBC de perro Beagle macho de muestras de punto temporal de sangre entera recogidas en el Ensayo 3.

Para el aislamiento de las PBMC, las muestras de sangre entera de punto temporal descritas en el Ensayo 3 anterior se procesaron inmediatamente para garantizar una alta viabilidad de las PBMC. Todas las muestras fueron procesadas a 18ºC a 20°C. La sangre entera recién recogida (2 mL) se mezcló con un volumen igual de solución salina amortiguada con fosfato. Esta mezcla se invirtió veces para asegurar un mezclado completo. La botella de Histopaque® (n.º de catálogo 10771, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se invirtió varias veces para asegurar la uniformidad del medio. Se utilizó una jeringa estéril para extraer 2 mL de medio Histopaque® y se añadió a un tubo de centrífuga estéril. La muestra de PBS de sangre entera (4 mL) se colocó cuidadosamente sobre el medio Histopaque®, sin mezclar. El tubo se centrifugó a 600 g durante 30 a 40 minutos de 18 ºC a 20 °C con los frenos apagados. La capa superior que contenía plasma y plaquetas se retiró lentamente con una pipeta estéril, dejando la capa celular de PBMC intacta en la interfaz. La capa de PBMC se transfirió a un tubo de centrífuga estéril con una pipeta estéril. Las PBMC se lavaron con 3 volúmenes (~ 6 mL) de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) (Gibco, Grand Island, NY) en el tubo de centrífuga. Las células se suspendieron al retirarlas suavemente de una pipeta. Los tubos se centrifugaron a 250 g durante 10 a 15 minutos de 18 °C a 20 °C y se descartó el sobrenadante. Las PBMC se resuspendieron en 6 a 8 ml de HBSS. Para el recuento celular, la suspensión celular se diluyó 1:1 con colorante azul de tripano y se mezcló bien. Se contó el número de células (vivas y muertas) y se calculó la viabilidad celular. Se registraron el número de células y la viabilidad celular de cada muestra de PBMC. El tubo se centrifugó de nuevo a 500 g durante 10 min de 18 °C a 20 °C. Se retiró el sobrenadante y se congeló el sedimento celular a -80 °C.

Los sedimentos celulares de PBMC de perro congelados se homogeneizaron en dos volúmenes de sedimento de amortiguador de lisis (bicarbonato de trietilamonio (TEAB) 100 mM, SDS al 4 %, 1xcóctel de inhibidor de proteasa de Roche) mediante sonicación a 150 watts durante 10 segundos en un baño de agua a 4 °C mediante el uso de un ultrasonicador focalizado E220 (Covaris, Woburn, MA, EE. UU.). Los lisados se clarificaron mediante centrifugación a 18 000g durante 20 minutos a 4 °C y las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el ensayo de ácido bicinconínico (BCA) (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.).

Para la digestión de proteínas, se tomó una cantidad igual de proteína de cada muestra. Las proteínas se redujeron con TDT 10 mM durante 10 minutos a 70 °C y se alquilaron con yodoacetamida 25 mM durante 30 minutos en la oscuridad. La digestión tríptica se realizó con el método S-Trap™ (Protifi, Farmingdale, NY, EE. UU.) durante la noche a 37 °C. En resumen, las muestras se mezclaron con MeOH al 90 % en TEAB 100 mM con tripsina al 10 % (p/p) y se cargaron en microcolumnas S-Trap empaquetadas internamente. Las muestras se lavaron

con MeOH al 90 % en TEAB 100 mM y se digirieron en TEAB 100 mM durante 16 horas a 37 °C. Los péptidos resultantes se enriquecieron con cinco péptidos IRAK4 de marcado pesado (Vivitide, LLC, Gardner, MA, EE. UU.) a 2 fmol cada uno (carga de columna), se desalaron con C18 StageTip, se secaron en SpeedVac y se mantuvieron a -80 °C hasta el análisis de nanoLC-MS/MS.

El análisis de péptidos se realizó en una plataforma nanoLC-MS/MS compuesta por un espectrómetro de masas Q Exactive HF acoplado a un EASY-nLC 1200 (ThermoFisher Scientific). Los péptidos se separaron en una columna EASY-Spray™ C18 (50 cm x 75 µm, 2 µm) (ThermoFisher Scientific) a 50 °C. Las fases móviles fueron ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y acetonitrilo al 80 %, ácido fórmico al 0,1 % (B). Los péptidos se eluyeron con un método de 100 minutos sobre un gradiente efectivo de 80 minutos del 2 % al 45 % B a una velocidad de flujo de 275 nL/min Los péptidos se ionizaron con una tensión de pulverización de 1800 V. Los datos espectrométricos de masa se adquirieron en el modo de monitoreo de reacciones paralelas (PRM), incluidos cinco pares de péptidos IRAK4 ligeros y pesados (Tabla 7 a continuación). Una resolución de 30 000 con 5e5 AGC e TI máximo de 150 ms se estableció para MS2, y la ventana de aislamiento se estableció en 1,0 Th. (N)CE se optimizó mediante el uso de péptidos de marcado pesado.

Tabla 7

Cinco pares de péptidos IRAK4 de perro ligeros y pesados

Péptidos	**Masa [m/z]**	**Estado de carga [z]**	**Polaridad**	**(N)CE**
Light1_NVTNNFDERPISLGGNK (SEQ ID NO:1)	625,6500	3	Positiva	26
Heavy1_NVTNNFDERPISLGGNK (SEQ ID NO:1)	628,3214	3	Positiva	26
Light2_VSDFGLAR (SEQ ID NO: 2)	432,7323	2	Positiva	18
Heavy2_VSDFGLAR (SEQ ID NO: 2)	437,7365	2	Positiva	18
Light3_SANILLDEDFTAK (SEQ ID NO: 3)	718,8670	2	Positiva	21
Heavy3_SANILLDEDFTAK (SEQ ID NO: 3)	722,8741	2	Positiva	21
Light4_FHSFSFYELK (SEQ ID NO: 4)	435,5485	3	Positiva	18

Heavy4_FHSFSFYELK (SEQ ID NO: 4)	438,2199	3	Positiva	18
Light5_IVGTTAYMAPEALR (SEQ ID NO:5)	746,8951	2	Positiva	25
Heavy5_IVGTTAYMAPEALR (SEQ ID NO:5)	751,8992	2	Positiva	25

La cuantificación de péptidos se procesó en Skyline. Se seleccionaron al menos cinco transiciones y se sumaron para generar la intensidad pico. La relación de intensidad L/H de cada péptido se normalizó a la media de los controles y se promedió la cantidad de péptidos para cada animal para obtener los niveles de abundancia relativa de IRAK4.

Los resultados de análisis de farmacodinámica para la cuantificación de IRAK4 se muestran en la Tabla 8 a continuación y en la FIG. 3.

Tabla 8

	Cambio de IRAK4 a partir del vehículo	
Tiempo (h)	Compuesto 48	Compuesto 169
0	+12 %	-11 %
2	-51 %	-57 %
24	-97 %	-97 %
48	-95 %	-96 %
96	-95 %	-95 %

Ensayo 5. Farmacocinética en monos cynomolgus macho

Se determinó el perfil farmacocinético (PK) en plasma de dos compuestos de la presente invención en monos cynomolgus macho después de una única administración de dosis IV (5 mg/kg) y PO (10 mg/kg). El estudio se realizó bajo condiciones que no eran de GLP, a menos que se establezca lo contrario, todos los reactivos analíticos eran de grado de reactivo de laboratorio estándar. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices del IACUC de conformidad con la Ley de bienestar animal, la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Los monos cynomolgus macho, sin exposición, son especies aceptables para apoyar los estudios PK de compuestos destinados a ser utilizados en seres humanos. Los animales fueron suministrados por Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd (Nayangxintan Fucheng Town, Qiongshan District, Provincia de Haikou Hainan, República Popular China) u otra fuente

cualificada. Durante la vida, los animales se alojaron individualmente en jaulas de rejilla de acero inoxidable de acuerdo con la “Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio” del Consejo Nacional de Investigación Los animales se alimentaron dos veces al día con aproximadamente 120 g de dieta certificada para monos. Estas cantidades se ajustaron según fuera necesario con base en el consumo de alimento del grupo, de los cambios en el peso corporal individual del grupo o un individuo, y/o cambios en la dieta certificada. Además, los animales recibieron fruta diariamente como enriquecimiento nutricional y había disponible agua de ósmosis inversa (OI) para todos los animales a voluntad. El agua de OI se analizó cada tres meses y cada lote de alimento se analizó antes de su uso. Los registros de análisis de agua y alimentos se mantuvieron en los registros de la instalación. Las habitaciones se controlaron y monitorearon para un intervalo de humedad relativa del 40-70 % (cualquier oscilación de este intervalo durante más de 3 horas se documentó como una desviación) y un intervalo de temperatura de 18-26°C (cualquier oscilación de este intervalo se documentó como una desviación) con 10 a 20 cambios de aire/hora. La habitación estaba en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, excepto cuando fueron necesarias interrupciones para las actividades del ensayo. Para los estudios se seleccionaron animales sanos normales con un peso ≥2 kg y una edad ≥ 2 años. Los monos fueron identificados por un tatuaje único en la piel del pecho.

2-[4-[[4-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-7-isopropoxi-N-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, como se describió en el Ejemplo 48 (“Compuesto 48”), y 2-((1R,4S)-4-((4-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-N-(1-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-7-isopropoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, como se describió en el Ejemplo 169 (“Compuesto 169”), se formularon cada una mediante disolución del compuesto en polietilenglicol (PEG400) (10 %) con agitación, seguido por la adición lenta de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD) al 11,11 % (90 %) en agua. La dosis del vehículo fue de PEG400 (10 %) y HP-β-CD al 11,11 % (90 %) en agua. Las formulaciones y el vehículo se prepararon en el día de la dosificación y se almacenaron a temperatura ambiente hasta su uso.

Todos los animales se pesaron antes de la administración del fármaco. Los animales se dividieron en grupo intravenoso (IV) o grupo *per os* [por boca] (PO) para cada compuesto evaluado, con 3 animales en cada grupo. El grupo de dosificación de vehículo incluía grupos IV y PO, lo cual hace un total de 6 grupos de 3 animales cada uno, para un total de 18 animales. La dosis IV se administró por inyección intravenosa en bolo en la vena cefálica o safena. La vena utilizada para la dosificación no se utilizó para la obtención de muestras de sangre durante las primeras 4 horas posteriores a la dosis. La dosis PO se administró por

sonda nasogástrica. Las dosis PO nasogástrica se enjuagaron con 3 mL de vehículo (aproximadamente 3 veces el volumen de sonda nasogástrica). Todos los tubos eran de igual tamaño y no variaban entre animales y tenían a la misma longitud, de modo que el volumen de descarga era similar. El volumen de dosificación fue de 2.5 mL/kg para los grupos IV y de 5 mL/kg para los grupos PO. La concentración de dosificación fue de 2 mg/mL para los grupos IV y PO. Las condiciones de alimentación fueron en ayunas durante la noche para el grupo PO, pero no para el grupo IV. Después de la administración, se observaron los animales a intervalos regulares para detectar cualquier signo de enfermedad o reacción al tratamiento. Aparte de esto, se observaron los animales dos veces al día para detectar cualquier signo clínico, si lo hubiera, y se anotó en consecuencia.

Para el grupo de tratamiento con vehículo, se realizó un análisis de biomarcadores en sangre entera y en PBMC en los puntos temporales a las 2, 8, 24, 48, 72 y 96 horas. Para ambos compuestos analizados, se recogió sangre entera para aislamiento plasmático del grupo de dosificación IV en los puntos temporales a las 0,033, 0,083, 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 y 96 horas y del grupo de dosificación PO en los puntos temporales a las 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, y 96 horas. Para los grupos de tratamiento con compuesto, se realizó un análisis de biomarcadores en sangre entera y en PBMC en los puntos temporales a las 2, 8, 24, 48, 72 y 96 horas.

La sangre entera recogida en los puntos temporales especificados anteriormente designada para el aislamiento de PBMC se sometió inmediatamente al procedimiento de aislamiento de PBMC, como se describe en el Ensayo 6 siguiente.

Para la preparación de muestras, se utilizaron 0,5 mL de sangre para el bioanálisis de PK; y 2 mL para el aislamiento de PBMC y el análisis de IRAK4. La solución anticoagulante fue la sal dipotásica del ácido etilendiaminotetraacético (K2-EDTA) para muestras de plasma PK y sangre entera designada para el aislamiento de PBMC.

Para el bioanálisis de muestras PK, se recogieron aproximadamente 0,5 mL de sangre entera en tubos marcados Eppendorf® Protein LoBind (Eppendorf, Enfield, CT, EE. UU.) que contenían 5 µL de K2-EDTA 0,5 M en hielo. Las muestras se centrifugaron a 3200 g durante 10 minutos de 2 a 8 °C en el plazo de una hora después de la recolección. Los 0,2 mL resultantes de las muestras de plasma se transfirieron a tubos marcados Eppendorf® Protein LoBind que contenían 2 µL de Triton X-100 al 20 % y se almacenaron a -80°C hasta el bioanálisis. Las muestras se dividieron en dos alícuotas de 0,1 mL cada una, una se sometió a bioanálisis y la otra se guardó como reserva.

Para el bioanálisis de muestras PK, todas las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) seguida de análisis de espectroscopía de masas en tándem (MS/MS) con SCIEX Triple Quad™ 6500+ (Sciex, Framingham, MA, EE. UU.). Las muestras se resolvieron en XSELECT CSH C18 2,5 µm columna XP (2,1 x 50 mm) (Waters, Milford,

MA, EE. UU.) con acetato de amonio 2 mM en agua/ACN (95:5 v/v) como fase móvil acuosa (A) y acetato de amonio 2 mM en agua/ACN (5:95 v/v) como fase orgánica (B). La velocidad de flujo se estableció en 0,6 mL/min. El programa de gradiente de LC incluía condiciones iniciales de 95 % A a 0 minutos, mantener hasta 0,2 minutos, con cambio a 5 % A a 1,2 minutos y mantener hasta 1,4 minutos antes de volver a las condiciones iniciales de 95 % A a 1,41 y mantener hasta 1,6 minutos a 95 % A. La temperatura de la columna se mantuvo a 50,0 °C. Se utilizó un método de ionización por electrospray (ESI) positiva para detectar analitos y patrones internos mediante espectroscopia de masas. Las condiciones de monitoreo de selección de reacciones (SRM) para el Compuesto 48 fueron Q1 m/z 773,60, Q3 m/z 389,20, potencial de descontaminación (DP) 100 V y energía de colisión (CE) 55 eV. Las condiciones de SRM para el Compuesto 169 fueron Q1 m/z 807,60, Q3 m/z 423.30, potencial de descontaminación (DP) 110 V y energía de colisión (CE) 55 eV. Las condiciones de SRM para verapamilo fueron Q1 m/z 455,20, Q3 m/z 164,90. Las condiciones de SRM para labetalol fueron Q1 m/z 329,10, Q3 m/z 161,90. Otras condiciones de MS/MS para TA y patrón interno incluyeron potencial de salida de celda de colisión (CXP) 16, de gas de colisión (CAD) 10, gas de cortina (CUR) 40, gas nebulizador (GS1) 50, gas calefactor (GS2) 50, voltaje (V) de pulverización iónica 5500, temperatura (TEM) 550 y calentador de interfaz (IHE) ON.

Para el bioanálisis de muestras de plasma, todas las muestras de plasma y la matriz en blanco se mezclaron con Triton X-100 al 20 % en agua, la concentración final de Triton X-100 fue del 0,2 % como fuente de trabajo durante la vida. Una alícuota de 20 µL de todas las muestras, es decir, desconocido, patrón de calibración, control de calidad y control de calidad de dilución (si lo hubiera), muestras de blanco único y blanco doble, se inactivaron con 400 µL de patrón interno 1 (IS1) en una placa de 96 pocillos. El IS1 contenía labetalol, tolbutamida, verapamilo, dexametasona, gliburida y celecoxib a una concentración de 100 ng/mL cada uno en acetonitrilo (ACN). La muestra de blanco doble se inactivó con 400 µL de ACN. La placa se sometió a vórtice durante 10 minutos a 800 rpm y luego se centrifugó durante 15 minutos a 3220 g a 4 °C. A continuación, se transfirió una alícuota de 50 µL de sobrenadante a otra placa limpia de 96 pocillos y se centrifugó durante 5 minutos a 3220 g a 4 °C y las muestras se sometieron directamente a análisis de LC-MS/MS.

Para la verificación de la concentración de la formulación de dosis, se desarrolló un método LC-UV con una curva de calibración que constaba de 6 patrones de calibración. Los criterios de aceptación para un análisis fueron que 5 de 6 patrones de calibración deberían estar dentro de ±20 % de los valores nominales mediante el uso del método LC-UV.

Para el bioanálisis de muestras PK, se desarrolló un método de LC-MS/MS para analizar muestras de plasma según las directrices bioanalíticas para el cumplimiento que no es de GLP. La curva de calibración del método consistía en 6 patrones de calibración, con un intervalo de calibración de 1,00-3000 ng/mL. Se aplicó una curva de calibración con al menos

6 patrones de calibración distintos de cero para el método, incluido el límite inferior de cuantificación (LLOQ). La linealidad para los patrones de calibración ≥ 75 % está dentro de ±20 % de sus valores nominales en plasma. Si se eliminan los criterios de valoración, como LLOQ y ULOQ, en la curva de calibración, la curva de calibración se truncó. La curva de calibración truncada debe consistir en al menos el 75 % de los patrones iniciales. Para el método se aplicó un conjunto de QC que consistía en concentraciones bajas, medias y altas. La precisión de los QC ≥ 67 % se extrapola dentro de ±20 % de sus valores nominales para plasma. Para los criterios de aceptación de especificidad, la concentración media calculada en la matriz de blanco único debe ser ≤ 50 % de LLOQ. Los criterios de aceptación de sensibilidad se establecieron según la matriz biológica, para plasma ≤ 2 ng/mL y ≤ 4 ng/mL para matriz distinta del plasma.

Parámetros farmacocinéticos como AUC_{0-24}, $AUC_{último}$, AUC_{0-inf}, AUC_{Extra} (%), $C_{máx}$, $C_{máx\_D}$, $T_{½}$, $T_{máx}$, MRT, C_0, Vd, Cl, %F se calcularon para el animal individual mediante un modelo no compartimental con el programa de software Phoenix WinNonlin 6.3. Todos los valores de los parámetros calculados se indican como valor ± DE a cuatro cifras significativas.

Los resultados de este estudio PK en monos cynomolgus macho para el Compuesto 48 se muestran en la Tabla 9 y la Tabla 10 a continuación y en la FIG.4, y los resultados para el Compuesto 169 se muestran en la Tabla 11 y la Tabla 12 a continuación y en la FIG.5.

Tabla 9

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación IV de 5 mg/kg del Compuesto 48 en monos cynomolgus macho

	5 mg/kg IV				
Valores	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)
Media	5973	44,2	70,3	48,6	1740
SD	3013	53,6	77,7	13,7	662

Tabla 10

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación PO de 10 mg/kg del Compuesto 48 en monos cynomolgus macho

	10 mg/kg PO		
Valores	$C_{máx}$ (ng/mL)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)	% F
Media	18,3	84,3	2,42
SD	4,53	45,7	-

Tabla 11

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación IV de 5 mg/kg del Compuesto 169 en monos cynomolgus macho

	5 mg/kg IV				
Valores	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/min/kg)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)
Media	10287	44,3	32,6	17,0	4679
SD	3684	34,9	21,1	3,24	1281

Tabla 12

Parámetros farmacocinéticos calculados a continuación

Dosificación PO de 10 mg/kg del Compuesto 169 en monos cynomolgus macho

	10 mg/kg PO		
Valores	$C_{máx}$ (ng/mL)	$AUC_{último}$ (h*ng/mL)	% F
Media	101	1019	10,8
SD	61,4	470	

Ensayo 6. Farmacodinámica (PD) en monos cynomolgus macho

Para el aislamiento de PBMC, se recogió aproximadamente 1 mL de muestra de sangre en tubos BD Vacutainer® EDTA (n.º de catálogo 36643, Becton, Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ, EE. UU.) con K2-EDTA y se almacenó a temperatura ambiente (T.A.). La sangre se diluyó 1:1 con PBS a temperatura ambiente. El contenido del tubo se mezcló mediante pipeteado suave 5 veces. La mezcla de PBS/sangre se colocó cuidadosamente en capas sobre 2 ml de Ficoll® Paque Plus (n.º de catálogo 17-1440-03, Cytiva, Marlborough, MA, EE. UU.) en tubos falcon de 15 mL, entonces se centrifugó a temperatura ambiente durante 30 minutos a 600 g con una aceleración ajustada a 6 y un freno ajustado a 0. La interfase “turbia” media entre el plasma y el Ficoll® Paque Plus que contenía las PBMC se transfirió a un tubo de 15 mL y se lavó una vez con 10 mL de PBS, luego se centrifugó durante 10 minutos a T.A. a 250 g. Se descartó el sobrenadante sin perturbar el sedimento celular. Si aún había glóbulos rojos, se añadió 1 mL de amortiguador de lisis, se incubaron durante 2 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 10 mL de PBS para terminar la lisis y entonces se centrifugaron durante 5 minutos a T.A. a 250 g. El sobrenadante se desechó sin alterar el sedimento celular y se almacenó a -80°C hasta el análisis.

Para el recuento celular, la suspensión celular se diluyó 1:1 con colorante azul de tripano y se

mezcló bien. Se contó el número de células (vivas y muertas) y se calculó la viabilidad celular. Se registraron el número de células y la viabilidad celular de cada muestra de PBMC.

Para la preparación de muestras para el análisis de MSD, se sometieron a lisis 2 millones de células mediante 100 µL de amortiguador de extracción y lisis de RIPA (n.º de catálogo 89900, ThermoScientific, Waltham, MA, EE. UU.) con fosfatasa e inhibidores de proteasa durante 30 minutos a 4 °C. Para preparar el amortiguador de extracción y lisis de RIPA con fosfatasa e inhibidores de proteasa, 1 comprimido de cOmplete™, 1 comprimido de PhosSTOP™, 100 µL de cada cóctel de inhibidor de fosfatasa 2 y 3 (todos con n.º de catálogo 11836153001, 4906845001, P5726 y P0044 respectivamente, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) se mezclaron con 10 mL de amortiguador RIPA. Las muestras de PBMC lisadas se almacenaron a -80°C hasta su análisis. Las muestras se descongelaron completamente antes de someterse al análisis de MSD. Los datos se normalizaron mediante el uso de la concentración de proteínas y los números de células de PBMC, por separado, para comparación.

Para la detección de biomarcadores de IRAK4 en las muestras, se utilizó la tecnología de ensayos de biomarcadores MSD® o Meso Scale Discovery®, que es un método basado en ELISA.

Para la etapa de captura o revestimiento, 100 µL de anticuerpo monoclonal IRAK4 (2H9) (Fisher, n.º de catálogo MA5-15883) se añadió a la placa de MSD de matriz múltiple de 96 pocillos (n.º de catálogo de MSD L15XA-3, placa de MSD de matriz múltiple de 96 pocillos). La placa se selló y se incubó durante la noche a 2-8 ºC. La placa se lavó a 5x 300 µL/pocillo con amortiguador de lavado de solución salina amortiguada con Tris. Se añadieron 300 µL de amortiguador de bloqueo (BSA al 3 % en PBST al 0,1 %) (Wuxi, n.º de catálogo BB-20211112-YJC). La placa se selló y se incubó durante 2 horas ±10 minutos a temperatura ambiente sin agitación. La placa se lavó a 5x 300 µL/pocillo con amortiguador de lavado de solución salina amortiguada con Tris. Se añadieron 100 µL de patrón y muestras a cada pocillo. La placa se selló y se incubó durante 1 horas ±10 minutos a temperatura ambiente con agitación a 500 rpm. La placa se lavó a 5x 300 µL/pocillo con amortiguador de lavado de solución salina amortiguada con Tris. Se añadieron 100 µL de solución de detección que contenía anticuerpo IRAK4 (n.º de catálogo 4363, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, EE. UU.) a cada pocillo. La placa se selló e incubó durante 1 hora ±10 minutos a temperatura ambiente con agitación a 500 RPM. La placa se lavó a 5x 300 µL/pocillo con amortiguador de lavado de solución salina amortiguada con Tris. Se añadieron 100 µL de solución de sulfotag que contenía anticuerpo anti-conejo marcado con Sulfo-Tag (cabra) (n.º de catálogo R32AB-1, Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD, EE. UU.) a cada pocillo. La placa se selló y se incubó durante 1 horas ±10 minutos a temperatura ambiente con agitación a 500 RPM. La placa se lavó a 5x 300 µL/pocillo con amortiguador de lavado de solución salina amortiguada con Tris. Se añadieron 150 µL de amortiguador de lectura MSD (Meso Scale Diagnostics, Rockville,

MD, EE. UU.) a cada pocillo antes de la lectura.

Los resultados de análisis de farmacodinámica para la cuantificación de IRAK4 se muestran en la Tabla 13 a continuación y en la FIG. 6.

Tabla 13

Tiempo h	Cambio de IRAK4 a partir del vehículo	
	Compuesto 48	Compuesto 169
2	-50 %	-62 %
8	-87 %	-83 %
24	-96 %	-97 %
48	-94 %	-97 %
72	-94 %	-94 %
96	-87 %	-90 %