

INHIBIDORES DE PARP7

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/304.493, presentada el 28 de enero de 2022, a la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/378.647, presentada el 6 de octubre de 2022, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/385.303, presentada el 29 de noviembre de 2022, que se incorporas en la presente descripción en su totalidad para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La ribosilación de adenosina difosfato (ADP, por sus siglas en inglés) es una modificación postraducciona bien conservada que se encuentra en virus, bacterias y eucariotas. Se cataliza por medio de miembros de la superfamilia de proteínas ART, que transfieren ADPr desde el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) a sustratos mediante enlaces N-, O-, o S- glicosídicos en moléculas diana. Un subconjunto de ART es las poli(adenosina difosfato-ribosa) polimerasas (PARP, por sus siglas en inglés), que son miembros de una familia de diecisiete enzimas conocidas que regulan los procesos celulares fundamentales que incluyen la expresión génica, la degradación de proteínas y múltiples respuestas de estrés celular (M.S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. (Nat. Chem Biol 14, 236-243 (2018))). La capacidad de las células cancerosas para sobrevivir bajo estrés es un mecanismo fundamental de cáncer y un enfoque emergente para nuevos agentes terapéuticos.

[0003] Es de particular interés la poli(ADP ribosa) polimerasa inducible por 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TIPARP), una proteína que contiene el dominio dedos de zinc tipo CCCH. (Proc. Nat. Acad. Sci. 114 (10) 2681-2686 (2017)). La TIPARP también se denomina PARP7 y ARTD14. La PARP7 actúa

como regulador negativo de determinadas dianas transcripcionales del receptor de hidrocarburo de arilo (AHR, por sus siglas en inglés). A su vez, el AHR es activado por muchos sustratos, incluido el humo de cigarrillo. Se ha demostrado que los inhibidores de PARP7 restauran las respuestas de señalización de interferón (IFN) tipo I a ácidos nucleicos y causan la regresión tumoral en un modelo de ratón BALB/c inmunocompetente que contiene tumor CT26. (Gozgit, et al., Cancer Cell 39, 1214-1226 (2021)).

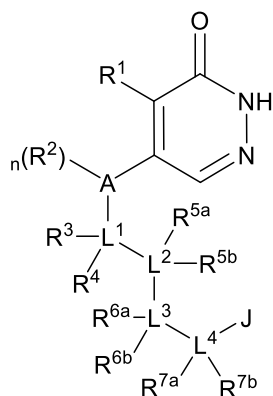
[0004] Actualmente no hay productos farmacéuticos inhibidores de PARP7 aprobados. Por lo tanto, sería útil proporcionar un compuesto inhibidor de PARP7 con propiedades adecuadas para la administración como un agente farmacéutico a un mamífero, particularmente un ser humano.

[0005] Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de PARP7 mejorados para el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0006] En la presente descripción se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas útiles como inhibidores de PARP7. Algunos compuestos de la descripción pueden encontrar uso en composiciones farmacéuticas, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para tratar un sujeto que lo necesita.

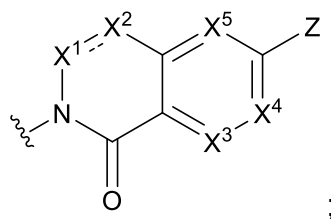
[0007] En una modalidad de la presente descripción, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este.

J es



X^1 es N, C=O, C-R¹⁰, o C-(R¹⁰)₂;

X^2 es N, N-R¹¹, C-R¹², o C-(R¹²)₂;

X^3 es N o C-R¹³;

X^4 es N o C-R¹³;

X^5 es N o C-R¹³; o

A se selecciona de:

C, O, N,

cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

heterociclilo de 4-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

cuando A es O, n es 0; cuando A es N, n es 1; y cuando A es C, n es 1 o 2;

cuando A es N, n es 0 o 1, y L^1 es C o $N-R^{17}$ y L^2 , L^3 y L^4 son cada uno C;

L^1 , L^2 , son cada uno independientemente C, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-12 miembros o NH;

L^3 y L^4 son cada uno C; o

L^1 y L^2 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} y en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros es monocíclico o bicíclico; o

L^1 y L^3 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} y en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros es monocíclico o bicíclico; o

L^2 y L^3 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente, cada uno opcionalmente

sustituido con uno o más R^{15} y en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros es monocíclico o bicíclico; o

L^3 y L^4 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} y en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-12 miembros es monocíclico o bicíclico; o

L^2 y L^4 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} y en donde el arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-12 miembros es monocíclico o bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

R^1 se selecciona de H, halo, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{14}$, $-SF_5$; $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{15}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{15}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{15})$, $N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$,

alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , o alquinilo C_{2-9} , en donde cualquier alquilo, alquenilo, y alquinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{10} ;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , alquinilo C_{2-9} , en donde cualquier alquilo, alquenilo, y alquinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{15} , cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , heterociclilo de 4-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

R^2 y R^3 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ;

en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

o

R^2 y R^4 , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; en donde un cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado,

espirocíclico o en puente cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, NO_2 , CN, O-, R^{14} , $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-$, R^{14} , $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $S(O)_2R^{16}$, $-SF_5$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$

alquilo C_{1-9} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

alquinilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

alquenilo C_{2-9} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; o

R^{5a} y R^{5b} , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; o

R^{6a} y R^{6b} , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} ; o

R^{7a} y R^{7b} , junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R^{15} en donde un cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado,

espirocíclico o en puente cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;
o

Z se selecciona de: H, -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₈, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -OC(O) (alquilo C₁₋₉), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquinilo C₂₋₆), -OC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -OC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -OC(O)(arilo C₆₋₁₀), -OC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -OC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -

NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉),

-NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀),

-S(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂,

-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -

NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros) o -O(alquilo C₁₋₉).

, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con uno o más R¹³;

arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; heterociclilo de 4-12 miembros, sustituido con uno o más R¹⁵;

en donde cualquier heteroarilo de 5-12 miembros, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, o heterociclilo de 4-12 miembros, es monocíclico, bicíclico, sustituido con uno o más R¹⁵ y cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente cada uno sustituido con uno o más R¹⁵

R¹⁰ se selecciona de: H, halo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, CN, O-, R¹⁴, C(O)-R¹⁶, C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁶, N(R¹⁷)C(O)O-R¹⁴, N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁶), -N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁸)(R¹⁸), S(O)₂R¹⁶, -SF₅, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros, en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶;

R¹¹ se selecciona de: H, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 6-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶;

R¹² se selecciona de: H, halo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, CN, O- R¹⁴, C(O)-R¹⁶, C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁶, N(R¹⁷)C(O)O- R¹⁴, N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁶), -N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁸)(R¹⁸), S(O)₂R¹⁶, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros, en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶;

R¹³ se selecciona independientemente de: H, halo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, CN, O- R¹⁴, C(O)-R¹⁶, C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁶, N(R¹⁷)C(O)O- R¹⁴, N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁶), -N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁸)(R¹⁸), -SF₅, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros, en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶;

R¹⁵ se selecciona independientemente de: H, C=O, hidroxilo, halo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -OC(O) (alquilo C₁₋₉), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquinilo C₂₋₆), -OC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -OC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -OC(O)(arilo C₆₋₁₀), -OC(O)(heteroarilo de 5-12

miembros), -OC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉),

-NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀),

-S(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂,

-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -

O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros) o -O(alquilo C₁₋₉).

R¹⁶ se selecciona independientemente de: H, C=O, halo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, -OH, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(C₆₋₁₀arilo), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4 a 4 miembros)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -

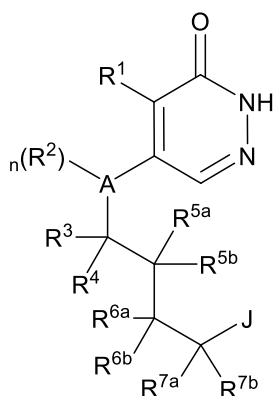
NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -
 NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros),
 -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12
 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅),
 -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀), -S(heteroarilo de 5-12 miembros), -
 S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo
 C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -
 S(O)(NH)(cicloalquilo C₃₋₉), -S(O)(N alquilo C₁₋₉)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(arilo C₆₋₁₀), -
 S(O)(NH)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -
 S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de
 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -
 S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo
 C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de
 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂;

en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye
 opcionalmente con uno a más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -
 NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -
 NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂,
 -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -
 NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de
 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros),
 -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -
 S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo

de 5-12 miembros), $-S(O)_2$ (heterociclilo de 4-12 miembros), $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-9}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-9})₂, $-O$ (cicloalquilo C_{3-15}), $-O$ (haloalquilo C_{1-8}), $-O$ (arilo C_{6-10}), $-O$ (heteroarilo de 5-12 miembros), $-O$ (heterociclilo de 4-12 miembros), u $-O$ (alquilo C_{1-9}); y

R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de: H, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-15} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R^{16} .

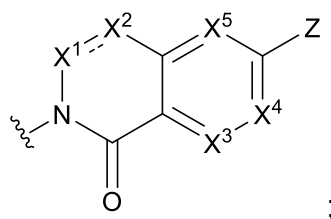
En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la Fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este.

J es



X^1 es N, C=O, C-R¹⁰, o C-(R¹⁰)₂;

X^2 es N, N-R¹¹, C-R¹², o C-(R¹²)₂;

X^3 es N o C-R¹³;

X^4 es N o C-R¹³;

X^5 es N o C-R¹³; o

A se selecciona de:

C, O, N,

cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

heterociclilo de 4-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cuando A es O, n es 0; cuando A es N, n es 1; y cuando A es C, n es 1 o 2;

R¹ se selecciona de H, halo, CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, CN, O-R¹⁴, C(O)-R¹⁴, -SF₅; C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁵, N(R¹⁷)C(O)O-R¹⁵, N(R⁷)S(O)₂(R¹⁵), N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)₂R¹⁵, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸

alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

R² se selecciona de H, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, o alquinilo C₂₋₉, en donde cualquier alquilo, alquenilo, y alquinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R¹⁰;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, en donde cualquier alquilo, alquenilo, y alquinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R¹⁵, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵, heterociclilo de 4-11 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

R² y R³, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más con R¹⁵;

en donde un cicloalquilo de 4-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

R³ y R⁴, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R¹⁵; en donde un cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, NO₂, CN, O-, R¹⁴, C(O)-R¹⁶, C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁶, N(R¹⁷)C(O)O- R¹⁴, N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁶), -N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁸)(R¹⁸), S(O)₂R¹⁶, -SF₅, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸

alquilo C₁₋₉ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

alquinilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

alquenilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

heterociclilo de 4-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

R^{5a} y R^{5b}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R¹⁵; o

R^{6a} y R^{6b} junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R¹⁵; o

R^{7a} y R^{7b}, junto con los átomos a los que se unen, forman un cicloalquilo de 3-12 miembros, o un heterociclo de 4-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más con R¹⁵ en donde un cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵; o

Z se selecciona de: -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₈, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -OC(O) (alquilo C₁₋₉), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquinilo C₂₋₆), -OC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -OC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -OC(O)(arilo C₆₋₁₀), -OC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -OC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -

NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉),
 -NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀),

-S(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂,

-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros) o -O(alquilo C₁₋₉).

, heteroarilo de 5-12 miembros sustituido con uno o más R^{13} ;

arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; heterociclilo de 4-12 miembros, sustituido con uno o más R^{15} ;

en donde cualquier heteroarilo de 5-12 miembros, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-12} , o heterociclilo de 4-12 miembros, es monocíclico, bicíclico, sustituido con uno o más R^{15} y cicloalquilo de 3-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros es monocíclico, bicíclico, bicíclico fusionado, espirocíclico o en puente cada uno sustituido con uno o más R^{15}

R^{10} se selecciona de: H, halo, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, NO_2 , CN , O- R^{14} , $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $S(O)_2R^{16}$, $-SF_5$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-15} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros, en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R^{16}

R^{11} se selecciona de: H, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , alquinilo C_{2-9} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 6-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros

en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R^{16}

R^{12} se selecciona de: H, halo, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, NO_2 , CN , O- R^{14} , $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , alquinilo C_{2-9} , cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-12 miembros o

heterociclilo de 4-12 miembros, en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶

R¹³ se selecciona independientemente de: H, halo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, CN, O- R¹⁴, C(O)-R¹⁶, C(O)-N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)(R¹⁸), N(R¹⁷)C(O)-R¹⁶, N(R¹⁷)C(O)O- R¹⁴, N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁶), -N(R¹⁷)C(O)-N(R¹⁸)(R¹⁸), -SF₅, S(O)₂R¹⁶, S(O)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), S(O)(NH)R¹⁷, S(O)(NR¹⁷)NR¹⁸, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₉, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros

en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶;

R¹⁵ se selecciona independientemente de: H, C=O, hidroxilo, halo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -OC(O) (alquilo C₁₋₉), -OC(O)(alquenilo C₂₋₆), -OC(O)(alquinilo C₂₋₆), -OC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -OC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -OC(O)(arilo C₆₋₁₀), -OC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -OC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros)

9)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀), -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(arilo C₆₋₁₀), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉), -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂, -NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉),

-NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅),

-NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀),

-S(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂,

-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo de R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros) o -O(alquilo C₁₋₉).

R¹⁶ se selecciona independientemente de: H, C=O, halo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cycloalkyl C₃₋₁₅, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, -OH, -O(alquilo C₁₋₉), -O(alquenilo C₂₋₆), -O(alquinilo C₂₋₆), -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(alquenilo C₂₋₆), -NH(alquinilo C₂₋₆), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -

NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -
 N(alquenilo C₂₋₆)₂, -N(alquinilo C₂₋₆)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -
 N(arilo C₆₋₁₀)₂, -N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -N(heterociclilo de 4-12 miembros)₂,
 -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(alquenilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(alquinilo C₂₋₆), -N(alquilo C₁₋₉)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -N(alquilo C₁₋₉)(haloalquilo C₁₋₈), -
 N(alquilo C₁₋₉)(arilo C₆₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₉)(heteroarilo de 5-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)(alquilo C₁₋₉), -C(O)(alquenilo C₂₋₆), -
 C(O)(alquinilo C₂₋₆), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)(arilo C₆₋₁₀),
 -C(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -
 C(O)O(alquilo C₁₋₉), -C(O)O(alquenilo C₂₋₆), -C(O)O(alquinilo C₂₋₆), -C(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -C(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)O(C₆₋₁₀arilo), -C(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₉),
 -C(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -C(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -C(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -
 C(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -C(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -C(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -C(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -C(O)N(alquilo C₁₋₉)₂, -
 C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(alquenilo C₂₋₆)₂, -C(O)N(alquinilo C₂₋₆)₂, -
 C(O)N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -C(O)N(haloalquilo C₁₋₈)₂, -C(O)N(arilo C₆₋₁₀)₂, -
 C(O)N(heteroarilo de 5-12 miembros)₂, -C(O)N(heterociclilo de 4 a 4 miembros)₂, -
 NHC(O)(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -
 NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros),
 -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)NH(alquenilo C₂₋₆), -NHC(O)NH(alquinilo C₂₋₆), -
 NHC(O)NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)NH(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)NH(arilo C₆₋₁₀), -
 NHC(O)NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -SH, -S(alquilo C₁₋₉), -S(alquenilo C₂₋₆), -S(alquinilo C₂₋₆), -S(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(haloalquilo C₁₋₈), -S(arilo C₆₋₁₀), -S(heteroarilo de 5-12 miembros), -

S(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHS(O)(alquilo C₁₋₉), -N(alquilo C₁₋₉)(S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)N(alquilo C₁₋₉)₂-S(O)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(cicloalquilo C₃₋₉), -S(O)(N alquilo C₁₋₉)(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(NH)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(alquenilo C₂₋₆), -S(O)(alquinilo C₂₋₆), -S(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)(arilo C₆₋₁₀), -S(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(alquenilo C₂₋₆), -S(O)₂(alquinilo C₂₋₆), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂;

en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a más halo, alquilo C₁₋₉, haloalquilo C₁₋₈, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₉), -NH(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NH(haloalquilo C₁₋₈), -NH(arilo C₆₋₁₀), -NH(heteroarilo de 5-12 miembros), -NH(heterociclilo de 4-12 miembros), -N(alquilo C₁₋₉)₂, -N(cicloalquilo C₃₋₁₅)₂, -NHC(O)(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₉), -NHC(O)O(alquinilo C₂₋₆), -NHC(O)O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -NHC(O)O(haloalquilo C₁₋₈), -NHC(O)O(arilo C₆₋₁₀), -NHC(O)O(heteroarilo de 5-12 miembros), -NHC(O)O(heterociclilo de 4-12 miembros), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)(NH)(alquilo C₁₋₉), S(O)₂(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₅), -S(O)₂(haloalquilo C₁₋₈), -S(O)₂(arilo C₆₋₁₀), -S(O)₂(heteroarilo de 5-12 miembros), -S(O)₂(heterociclilo de 4-12 miembros), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₉), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₉)₂, -O(cicloalquilo C₃₋₁₅), -O(haloalquilo C₁₋₈), -O(arilo C₆₋₁₀), -O(heteroarilo de 5-12 miembros), -O(heterociclilo de 4-12 miembros), u -O(alquilo C₁₋₉); y

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de: H, alquilo C₁₋₉, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₅, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 4-12 miembros en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más con R¹⁶.

[0008] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable de este de la presente invención, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0009] Además, se proporciona un método para tratar el cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

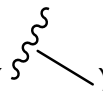
I. Definiciones

[0010] La siguiente descripción expone métodos ilustrativos, parámetros y lo similar. Sin embargo, debe reconocerse que tal descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de modalidades ilustrativas.

[0011] La siguiente descripción expone métodos ilustrativos, parámetros y lo similar. Sin embargo, debe reconocerse que tal descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de modalidades ilustrativas.

[0012] Un guion (“-”) que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH₂ se une a través del átomo de carbono. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado normal. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A

menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad mediante el orden en que un grupo químico se escribe o nombra.

[0013] Una línea ondulada () indica un punto de unión.

El prefijo “C_{u-v}” indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0014] La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente descripción incluye (y describe) modalidades que se dirigen a ese valor o parámetro *en sí*. En ciertas modalidades, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras modalidades, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras modalidades, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”. Además, las formas singulares “un/una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, p. ej., la referencia a “el compuesto” incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a “el ensayo” incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de estos conocidos por los expertos en la técnica.

[0015] “Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de línea recta o ramificada. Como se usa en la presente descripción, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros

posicionales que tienen ese número de carbonos pueden abarcarse; por lo tanto, por ejemplo, “butilo” incluye n-butilo (es decir, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y “propilo” incluye n-propilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0016] “Alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-6}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-4}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (que incluyen 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0017] “Alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0018] “Alcoxi” se refiere al grupo “alquil-O-”. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi.

[0019] “Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

[0020] “Alquiltio” se refiere al grupo “alquilo-S-”.

[0021] “Amino” se refiere al grupo $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Y}}$ en donde cada R^{Y} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heterociclilo, cicloalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, como se define en la presente descripción.

[0022] “Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico) que incluyen sistemas fusionados. Como se usa en la presente descripción, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (*es decir*, arilo C₆₋₂₀), de 6 a 12 átomos del anillo de carbono (*es decir*, arilo C₆₋₁₀), o de 6 a 10 átomos del anillo de carbono (*es decir*, arilo C₆₋₁₀). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera al heteroarilo definido más abajo. Si uno o más grupos arilo están fusionados con un heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillo resultante es heterociclilo.

[0023] “Ciano” se refiere al grupo -CN.

[0024] “Keto” se refiere a un grupo C=O.

[0025] “Carbamoilo” se refiere tanto a un grupo “O-carbamoilo” que se refiere al grupo -O-C(O)NR^yR^z y un grupo “N-carbamoilo” que se refiere al grupo -NR^yC(O)OR^z, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

[0026] “Carboxilo” se refiere a -C(O)OH.

[0027] “Éster” se refiere tanto a -OC(O)R como a -C(O)OR, en donde R es un sustituyente; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, como se define en la presente descripción.

[0028] “Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen

sistemas de anillo fusionados, en puente y espiro. El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un enlace doble). Como se usa en la presente descripción, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0029] “Halógeno” o “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo se sustituye con más de un halógeno, puede denominarse mediante el uso de un prefijo que corresponde al número de entidades de halógeno unidas. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos grupos halo (“di”) o tres (“tri”), que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

[0030] “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo grupo heteroatómico o con uno distinto. El término “heteroalquilo” incluye una cadena saturada ramificada o no ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo grupo heteroatómico o con uno distinto. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y lo similar, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃ -SCH₃,

-CH₂SCH₃, -NRCH₃ y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en la presente descripción, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

[0031] “Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, el heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o de 3 a 8 átomos en el anillo de carbono (es decir, heteroarilo C₃₋₈); y de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. Los ejemplos de los anillos heteroarilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, e imidazo[1,5-a]piridinilo, donde el heteroarilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, que tenga uno solo o múltiples anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión al resto de la molécula (es decir, a través de uno cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no abarca ni se superpone al arilo como se definió anteriormente.

[0032] “Heterociclilo” o “heterociclo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heterociclilo” incluye grupos heterocicloalquenilo (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un

enlace doble), grupos heterociclilo bicíclicos, grupos heterociclilo en puente, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, en puente o en espiro. Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, en donde el anillo puede fusionarse con un anillo de arilo o de heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Como se usa en la presente descripción, el heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos en el anillo (*es decir*, heterociclilo de 4-20 miembros), de 2 a átomos en el anillo (*es decir*, heterociclilo de 4-12 miembros), de 4 a 10 átomos en el anillo (*es decir*, heterociclilo de 4-10 miembros), de 4 a 8 átomos en el anillo (*es decir*, heterociclilo de 4-8 miembros) o de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo (*es decir*, heterociclilo de 4-6 miembros); que tienen 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclilo puede contener uno o más grupos C=O y/o tiC=O. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, diC=Olanilo, azetidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sultam de 4-7 miembros, carbamato cíclico de 4-7 miembros, carbonato cíclico de 4-7 miembros, sulfuro cíclico de 4-7 miembros y morfolinilo. Como se usa en la presente descripción, el término “heterociclilo de puente” se refiere a un resto cíclico de cuatro a diez miembros conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclilo con uno o más (p. ej., 1 o 2) restos cíclicos de cuatro a diez miembros que tienen al menos un heteroátomo donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente descripción, heterociclilo en puente incluye sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. También se usa en la presente descripción el término “espiro-

heterociclilo”, que se refiere a un sistema de anillo en el que un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es cicloalquilo de tres a diez miembros o un heterociclilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos de los anillos espiroheterociclicos incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo y 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos de los anillos heterociclicos fusionados incluyen, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1-C=O-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1-C=O-1,2-dihidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo, e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Como se usa en la presente descripción, un grupo heterociclilo bicíclico es un grupo heterociclilo unido en dos puntos a otro grupo cíclico, en donde el otro grupo cíclico puede ser un grupo heterocíclico, o un grupo carbocíclico.

[0033] Como se usa en la presente descripción, el término “heterociclilo que contiene nitrógeno o azufre” significa una entidad heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno o al menos un átomo de azufre, o tanto un átomo de nitrógeno como un átomo de azufre dentro de la estructura del anillo. Debe entenderse que otros heteroátomos, que incluyen oxígeno, pueden estar presentes además del nitrógeno, el azufre o combinaciones de estos. Los ejemplos de heterociclicos que contienen nitrógeno o azufre incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolidinona 1,2 ditiolilo, piperidinilo, piperazinilo, y lo similar.

[0034] “Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al grupo -OH. “Hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un hidroxilo.

[0035] “Nitro” se refiere al grupo -NO₂.

[0036] “Sulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, donde R es un sustituyente o un grupo definido.

[0037] “Alquilsulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, donde R es un sustituyente o un grupo definido.

[0038] “Alquilsulfinilo” se refiere al grupo $-S(O)R$, donde R es un sustituyente o un grupo definido.

[0039] “Tiocianato” $-SCN$.

[0040] “Tiol” se refiere al grupo $-SR$, donde R es un sustituyente, o un grupo definido.

[0041] “ $TiC=O$ ” o “tiona” se refiere al grupo $(=S)$ o (S) .

[0042] Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo “alquilo” divalente, un grupo “arilo” divalente, etc., también puede denominarse grupo “alquilenio” o un grupo “alquilenilo”, un grupo “arileno” o un grupo “arilenilo”, respectivamente. Además, a menos que se indique de cualquier otra manera, donde las combinaciones de grupos se denominan en la presente descripción una entidad, *p. ej.*, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto está unido al resto de la molécula.

[0043] Los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. También, el término “opcionalmente sustituido” se refiere a que cualquiera de uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado puede o no estar reemplazado por un resto de hidrógeno distinto. “Opcionalmente sustituido” puede ser cero al número máximo de posibles sustituciones, y cada caso es independiente. Cuando se usa el término “sustituido”, entonces se requiere que

esa sustitución esté hecha en un átomo de hidrógeno sustituible del sustituyente indicado. Una sustitución opcional puede ser la misma o diferente de una sustitución (requerida).

[0044] Cuando una entidad se “sustituye opcionalmente”, y se hace referencia a un término general, tal como cualquier “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “haloalquilo”, “cicloalquilo”, “arilo” o “heteroarilo”, entonces el término general se puede referir a cualquier término específicamente mencionado, tal como (alquilo C₁₋₃), (alquilo C₄₋₆), -O(alquilo C₁₋₄), (cicloalquilo C₃₋₁₀), O-(cicloalquilo C₃₋₁₀) y lo similar. Por ejemplo, “cualquier arilo” incluye tanto “arilo” como “-O(arilo), así como ejemplos de arilo, tales como fenilo o naftilo y lo similar. Además, el término “cualquier heterociclilo” incluye tanto los términos “heterociclilo” como el O- (heterociclilo),” así como los ejemplos de heterociclos, tales como oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolino, piperidinilo y lo similar. De la misma manera, el término “cualquier heteroarilo” incluye los términos “heteroarilo” y “O- (heteroarilo)”, así como los heteroarilos específicos, tales como piridina y lo similar.

[0045] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente del tautómero que se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, los compuestos se entienden por un experto en la técnica para comprender tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De la misma manera, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0046] Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente descripción también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos etiquetados

isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las fórmulas dadas en la presente descripción a menos que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos etiquetados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluye ensayos de distribución de fármacos o tejido de sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

[0047] La descripción también incluye “análogos deuterados” de los compuestos de la Fórmula I en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden exhibir aumento de resistencia al metabolismo y por lo tanto son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de la Fórmula I cuando se administran a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan a través de medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

[0048] Los compuestos terapéuticos sustituidos o etiquetados con deuterio de la descripción pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, metabolismo y

excreción (ADME, por sus siglas en inglés). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentar la vida media *in vivo*, requisitos de dosis reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de estos generalmente pueden prepararse al realizar los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente disponible fácilmente con un reactivo no etiquetado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I.

[0049] La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular prevé representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar el deuterio.

[0050] En muchos casos, los compuestos de la presente descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

[0051] También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción. “Farmacéuticamente aceptable” o “fisiológicamente aceptable” hace referencia a compuestos, sales, composiciones, formas de

dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0052] El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables. Las “sales farmacéuticamente aceptables” o “sales fisiológicamente aceptables” incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en la presente descripción se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse al basificar una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, al disolver la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratar la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y lo similar. De la misma manera, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a manera de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como

alquilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo})$), dialquilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), di(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilo aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$), dialquenilo aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenil aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenil aminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$), di(alquenilo sustituido) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri(alquenilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$, mono-, di- o tri-cicloalquilo aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$), mono-, di- o tri- arilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{arilo})$, $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$) o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri (iso-propilo) amina, tri (n-propilo) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y lo similar.

[0053] El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, $\text{C}=\text{O}$, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de estos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares llegan al definir sustituyentes con sustituyentes adicionales adjuntos al infinito (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que se sustituye por un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados para su inclusión en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente descripción es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos

arilo sustituidos con dos grupos arilo sustituidos distintos se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido)arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 grupos flúor o heteroarilo que tienen dos átomos en el anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos para los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término “sustituido” puede describir otros grupos químicos definidos en la presente descripción. A menos que se especifique de cualquier otra manera, cuando un grupo se describe como que se sustituye opcionalmente, cualquier sustituyente del grupo no se sustituye él mismo. Por ejemplo, en algunas modalidades, el término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras modalidades, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras modalidades, los sustituyentes pueden sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido. Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la fórmula genérica de la presente descripción deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos que tienen tal estabilidad se consideran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica debe entender que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable.

[0054] Como se usa en la presente descripción, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de

los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y lo similar. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticamente es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

[0055] Un “solvato” se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en la presente descripción. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción.

[0056] Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente usados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo “alquilo” divalente, un grupo “arilo” divalente, etc., también puede denominarse grupo “alquilenio” o un grupo “alquilenilo”, un grupo “arilenio” o un grupo “arilenilo”, respectivamente. Además, a menos que se indique de cualquier otra manera, donde las combinaciones de grupos se denominan en la presente descripción una entidad, *p. ej.*, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto está unido al resto de la molécula.

[0057] Los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. También, el término “opcionalmente sustituido” se refiere a que cualquiera de uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado puede o no estar reemplazado por un resto de hidrógeno distinto. “Opcionalmente sustituido” puede ser cero al número máximo de posibles sustituciones, y cada caso es independiente. Cuando se usa el término “sustituido”, entonces se requiere que esa sustitución esté hecha en un átomo de hidrógeno sustituible del sustituyente

indicado. Una sustitución opcional puede ser la misma o diferente de una sustitución (requerida).

[0058] Cuando una entidad se “sustituye opcionalmente”, y se hace referencia a un término general, tal como cualquier “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “haloalquilo”, “cicloalquilo”, “arilo” o “heteroarilo”, entonces el término general se puede referir a cualquier término específicamente mencionado, tal como (alquilo C₁₋₃), (alquilo C₄₋₆), -O(alquilo C₁₋₄), (cicloalquilo C₃₋₁₀), O-(cicloalquilo C₃₋₁₀) y lo similar. Por ejemplo, “cualquier arilo” incluye tanto “arilo” como “-O(arilo), así como ejemplos de arilo, tales como fenilo o naftilo y lo similar. Además, el término “cualquier heterociclilo” incluye tanto los términos “heterociclilo” como el O- (heterociclilo),” así como los ejemplos de heterociclos, tales como oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolino, piperidinilo y lo similar. De la misma manera, el término “cualquier heteroarilo” incluye los términos “heteroarilo” y “O- (heteroarilo)”, así como los heteroarilos específicos, tales como piridina y lo similar.

[0059] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente del tautómero que se muestra, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, los compuestos se entienden por un experto en la técnica para comprender tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De la misma manera, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0060] Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente descripción también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos etiquetados isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las fórmulas dadas en la

presente descripción a menos que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos etiquetados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluye ensayos de distribución de fármacos o tejido de sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

[0061] La descripción también incluye “análogos deuterados” de los compuestos de la Fórmula I en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben aumento de resistencia al metabolismo y por lo tanto son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de la Fórmula I cuando se administran a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan a través de medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

[0062] Los compuestos terapéuticos sustituidos o etiquetados con deuterio de la descripción pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME, por sus siglas en inglés). La sustitución con isótopos más

pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentar la vida media *in vivo*, requisitos de dosis reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de estos generalmente pueden prepararse al realizar los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente disponible fácilmente con un reactivo no etiquetado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I.

[0063] La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular prevé representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar el deuterio.

[0064] En muchos casos, los compuestos de la presente descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

[0065] También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción. “Farmacéuticamente aceptable” o “fisiológicamente aceptable” hace referencia a compuestos, sales, composiciones, formas de

dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0066] El término “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables. Las “sales farmacéuticamente aceptables” o “sales fisiológicamente aceptables” incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en la presente descripción se obtienen como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse al basificar una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, al disolver la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratar la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y lo similar. De la misma manera, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, únicamente a manera de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como

alquilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo})$), dialquilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilaminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), di(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilo aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$), dialquenilo aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenil aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenil aminas sustituidas (es decir, $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$), di(alquenilo sustituido) aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri(alquenilo sustituido) aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$, mono-, di- o tri-cicloalquilo aminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$), mono-, di- o tri- arilaminas (es decir, $\text{NH}_2(\text{arilo})$, $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$) o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri (iso-propilo) amina, tri (n-propilo) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y lo similar.

[0067] El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, $\text{C}=\text{O}$, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de estos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares llegan al definir sustituyentes con sustituyentes adicionales adjuntos al infinito (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que se sustituye por un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados para su inclusión en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente descripción es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos

arilo sustituidos con dos grupos arilo sustituidos distintos se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido)arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (p. ej., metilo sustituido con 5 grupos flúor o heteroarilo que tienen dos átomos en el anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos para los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término “sustituido” puede describir otros grupos químicos definidos en la presente descripción. A menos que se especifique de cualquier otra manera, cuando un grupo se describe como que se sustituye opcionalmente, cualquier sustituyente del grupo no se sustituye él mismo. Por ejemplo, en algunas modalidades, el término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras modalidades, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras modalidades, los sustituyentes pueden sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido. Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la fórmula genérica de la presente descripción deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos que tienen tal estabilidad se consideran dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica debe entender que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable.

[0068] Como se usa en la presente descripción, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de

los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y lo similar. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticamente es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

[0069] Como se usa en la presente descripción, “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y lo similar. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticamente es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

[0070] Un “solvato” se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en la presente descripción. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción.

II. Combinaciones

[0071] Los pacientes que se tratan mediante la administración de los inhibidores de PARP7 de la descripción a menudo exhiben enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza oncológica o pueden estar relacionadas con inflamación, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y lo similar. Por lo tanto, un aspecto de la descripción es un método para tratar el cáncer, que comprende

administrar un compuesto de la en combinación con uno o más compuestos útiles para el tratamiento de tales enfermedades a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesite.

[0072] En algunas modalidades, un compuesto de la presente descripción se formula conjuntamente con uno o más ingredientes activos adicionales. En algunas modalidades, el otro ingrediente activo se administra aproximadamente al mismo tiempo, en una forma de dosificación separada. En algunas modalidades, el otro ingrediente activo se administra secuencialmente y se puede administrar en diferentes momentos en relación con un compuesto de la presente descripción.

[0073] En algunas modalidades, un compuesto, o composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción, se administra con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional incluye, p. ej., un bloqueador o inhibidor del punto de regulación inmunitario inhibidor, un estimulador, agonista o activador del punto de regulación inmunitario estimulador, un agente quimioterapéutico, un agente anticancerígeno, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un agente antiangiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunoterapéutico, una molécula de unión al antígeno terapéutico (p. ej., un anticuerpo mono y multiespecífico o fragmento de este en cualquier formato, tal como DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, derivado de Fab), un anticuerpo biespecífico, un mimético de anticuerpo no inmunoglobulínico (p. ej., que incluyen adnectina, aficuerpo, afillina, afímero, afitina, alfacuerpo, anticalina, aptámero de péptido, proteína de repetición de armadillo (ARM, por sus siglas en inglés), atrímero, avímero, proteína de repetición de anquirina diseñada (DARPin®), finómero, knottina, péptido de dominio Kunitz, monocuerpo, y nanoCLAMP), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés), un virus oncolítico, un modificador o editor de genes, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico

(CAR), p. ej., que incluye un agente inmunoterapéutico de células T, un agente inmunoterapéutico de células NK, o un agente inmunoterapéutico de macrófagos, una célula que comprende un receptor de células T diseñado por ingeniería (TCR-T), o cualquier combinación de estos.

Dianas ilustrativas

[0074] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de una diana (p. ej., polipéptido o polinucleótido) tal como: 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OAS1; ident. de gen del NCBI: 4938); 5'-3' exorribonucleasa 1 (XRN1; ident. de gen del NCBI: 54464); ecto 5'-nucleotidasa (NT5E, CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); protooncogén 1 de ABL, tirosina quinasa no receptora (ABL1, BCR-ABL; c-ABL, v-ABL; ident. de gen del NCBI: 25); ausente en melanoma 2 (AIM2; ident. de gen del NCBI: 9447); acetil-CoA aciltransferasa 2 (ACAA2; ident. de gen del NCBI: 10499); fosfatasa ácida 3 (ACP3; ident. de gen del NCBI: 55); adenosina desaminasa (ADA, ADA1; ident. de gen del NCBI: 100); receptores de adenosina (p. ej., ADORA1 (A1), ADORA2A (A2a, A2AR), ADORA2B (A2b, A2BR), ADORA3 (A3); ident. del gen de NCBI: 134, 135, 136, 137); AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1, AKT, PKB; ident. de gen del NCBI: 207); alanil aminopeptidasa, membrana (ANPEP, CD13; ident. de gen del NCBI: 290); receptor tirosina quinasa ALK (ALK, CD242; ident. de gen del NCBI: 238); células CAR-T dirigida a alfa fetoproteína (AFP; ident. de gen del NCBI: 174); amina oxidasa que contiene cobre (p. ej., AOC1 (DAO1), AOC2, AOC3 (VAP1); ident. del gen de NCBI: 26, 314, 8639); antagonistas del receptor androgénico (AR; ident. de gen del NCBI: 367); angiopoyetinas (ANGPT1, ANGPT2; ident. del gen de NCBI: 284, 285); receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1; ident. de gen del NCBI: 185); angiotensinógeno (AGT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 183); apolipoproteína A1 (APOA1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 335); factor inductor de apoptosis asociado a mitocondria 1 (AIFM1, AIF;

ident. de gen del NCBI: 9131); araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5; ident. de gen del NCBI: 240); estimuladores de asparaginasa (ASPG; ident. de gen del NCBI: 374569); Homólogo de asteroide 1 (ASTE1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 28990); serina/treonina quinasa ATM (ATM; ident. de gen del NCBI: 472); casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1, CD243, GP170; ident. de gen del NCBI: 5243); proteasa Clp dependiente de ATP (CLPP; ident. de gen del NCBI: 8192); serina/treonina quinasa ATR (ATR; ident. de gen del NCBI: 545); receptor tirosina quinasa AXL (AXL; ident. de gen del NCBI: 558); B y T asociados a linfocitos (BTLA, CD272; ident. de gen del NCBI: 151888); proteínas que contienen repetición de IAP baculoviral (BIRC2 (cIAP1), BIRC3 (cIAP2), XIAP (BIRC4, IAP3), BIRC5 (survivina); ident. del gen de NCBI: 329, 330, 331, 332); basigina (grupo sanguíneo Ok) (BSG, CD147; ident. de gen del NCBI: 682); linfoma de células B 2 (BCL2; ident. de gen del NCBI: 596); componente 3 de unión a BCL2 (BBC3, PUMA; ident. de gen del NCBI: 27113); tipo BCL2 (p. ej., BCL2L1 (Bcl-x), BCL2L2 (BIM); Bcl-x; ident. del gen de NCBI: 598, 10018); receptor beta 3 adrenérgico (ADRB3; ident. de gen del NCBI: 155); proteína gamma-carboxiglutamato ósea (BGLAP; ident. de gen del NCBI: 632); ligando de proteína 10 morfogenética ósea (BMP10; ident. de gen del NCBI: 27302); receptores de bradiquinina (p. ej., BDKRB1, BDKRB2; ident. del gen de NCBI: 623, 624); B-RAF (BRA; ident. de gen del NCBI: 273); región del cúmulo de punto de ruptura (BCR; ident. de gen del NCBI: 613); proteínas que contienen bromodominio y bromodominio dominio externo (BET) (p. ej., BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; ident. del gen de NCBI: 6046, 8019, 23476, 676); tirosina quinasa de Bruton (BTK; ident. de gen del NCBI: 695); cadherinas (p. ej., CDH3 (p-cadherina), CDH6 (k-cadherina); ident. del gen de NCBI: 1001, 1004); antígenos de cáncer/testículo (p. ej., CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; ident. del gen de NCBI: 1485, 30848, 246100); receptores de cannabinoides (p. ej., CNR1 (CB1), CNR2 (CB2); ident. del gen de NCBI: 1268, 1269); inhibidores de gen de carbohidrato sulfotransferasa 15 (CHST15; ident. de gen del NCBI: 51363); anhidrasas carbónicas (p. ej., CA1, CA2,

CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; idents. del gen de NCBI: 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); moléculas de adhesión celular relacionadas con antígeno carcinoembrionario (p. ej., CEACAM3 (CD66d), CEACAM5 (CD66e), CEACAM6 (CD66c); idents. del gen de NCBI: 1048, 1084, 4680); quinasas de caseína (p. ej., CSNK1A1 (CK1), CSNK2A1 (CK2); idents. del gen de NCBI: 1452, 1457); caspasas (p. ej., CASP3, CASP7, CASP8; idents. del gen de NCBI: 836, 840, 841, 864); catenina beta 1 (CTNNB1, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1499); catepsina G (CTSG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1511); protooncogén b de Cbl (CBLB, Cbl-b; ident. de gen del NCBI: 868); ligando 21 de quimocina motivo C-C (CCL21; ident. de gen del NCBI: 6366); inhibidores de receptor 2 de quimocina motivo C-C (CCR2; ident. de gen del NCBI: 729230); Receptores de quimiocinas motivo C-C (p. ej., CCR3 (CD193), CCR4 (CD194), CCR5 (CD195), CCR8 (CDw198); idents. del gen de NCBI: 1232, 1233, 1234, 1237); proteína alfa de unión a potenciador CCAAT (CEBPA; CEBP; ident. de gen del NCBI: 1050); molécula de adhesión celular 1 (CADM1; ident. de gen del NCBI: 23705); inhibidores de proteína quinasa de ciclo de división celular 7 (CDC7, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 8317); factor de red de comunicación celular 2 (CCN2; ident. de gen del NCBI: 1490); cereblón (CRBN; ident. de gen del NCBI: 51185); quinasas de punto de control (p. ej., CHEK1 (CHK1), CHEK2 (CHK2); idents. del gen de NCBI: 1111, 11200); receptor de colecistoquinina B (CCKBR; ident. de gen del NCBI: 887); hormona somatomatotropina coriónica 1 (CSH1; ident. de gen del NCBI: 1442); claudinas (p. ej., CLDN6, CLDN18; idents. del gen de NCBI: 9074, 51208); marcadores de cúmulos de diferenciación (p. ej., CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 alfa (TRA), CD beta (TRB), CD gamma (TRG), CD delta (TRD), CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD24, CD25 (IL2RA, TCGFR), CD28, CD33 (SIGLEC3), CD37, CD38, CD39 (ENTPD1), CD40 (TNFRSF5), CD44 (MIC4, PGP1), CD47 (IAP), CD48 (BLAST1), CD52, CD55 (DAF), CD58 (LFA3),

CD74, CD79a, CD79b, CD80 (B7-1), CD84, CD86 (B7-2), CD96 (TACTILE), CD99 (MIC2), CD115 (CSF1R), CD116 (GMCSFR, CSF2RA), CD122 (IL2RB), CD123 (IL3RA), CD128 (IL8R1), CD132 (IL2RG), CD135 (FLT3), CD137 (TNFRSF9, 4-1BB), CD142 (TF, TFA), CD152 (CTLA4), CD160, CD182 (IL8R2), CD193 (CCR3), CD194 (CCR4), CD195 (CCR5), CD207, CD221 (IGF1R), CD222 (IGF2R), CD223 (LAG3), CD226 (DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276 (B7-H3), CD331 (FGFR1), CD332 (FGFR2), CD333 (FGFR3), CD334 (FGFR4); ident. del gen de NCBI: 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958, 960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1232, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438, 1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); clusterina (CLU; ident. de gen del NCBI: 1191); factores de coagulación (p. ej., F7, FXA, ident. del gen de NCBI: 2155, 2159); cadenas de colágeno tipo IV alfa (p. ej., COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; ident. del gen de NCBI: 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); miembro 10 de la subfamilia de las colectinas (COLEC10; ident. de gen del NCBI: 10584); factores estimulantes de colonias (p. ej., CSF1 (MCF), CSF2 (GMCSF), CSF3 (GCSF); ident. del gen de NCBI: 1435, 1437, 1440); factores de complemento (p. ej., C3, C5; ident. del gen de NCBI: 718, 727); subunidad 5 del señalosoma COP9 (COPS5, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 10987); miembro de la familia del dominio de lectina de tipo C (p. ej., CLEC4C (CD303), CLEC9A (CD370), CLEC12A (CD371); CD371; ident. de gen del NCBI: 160364, 170482, 283420); ligando 12 de quimocina motivo C-X-C (CXCL12; ident. de gen del NCBI: 6387); receptores de quimocina del motivo C-X-C (CXCR1 (IL8R1, CD128), CXCR2 (IL8R2, CD182), CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R), CXCR4 (CD184); ident. de gen del NCBI: 2833, 3577, 3579, 7852); ciclina D1 (CCND1, BCL1; ident. de gen del NCBI: 595); quinasas dependientes de ciclina (p. ej., CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; ident. de gen del NCBI: 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024,

1025, 8558, 51755); ciclina G1 (CCNG1, por las siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 900); miembros de la familia del citocromo P450 (p. ej., CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; ident. del gen de NCBI: 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); oxidorreductasa de citocromo P450 (POR; ident. de gen del NCBI: 5447); proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); helicasas DEAD-box (p. ej., DDX5, DDX6, DDX58; ident. del gen de NCBI: 1655, 1656, 23586); ligandos canónicos de Notch similares a delta (p. ej., DLL3, DLL4; ident. del gen de NCBI: 10683, 54567); proteína mitocondrial de unión a IAP diablo (DIABLO, SMAC; ident. de gen del NCBI: 56616); diacilglicerol quinasas (p. ej., DGKA, DGKZ; ident. del gen de NCBI: 1606, 8525); inhibidores de la vía de señalización Dickkopf WNT (p. ej., DKK1, DKK3; ident. de gen del NCBI: 22943, 27122); dihidrofolato reductasa (DHFR; ident. de gen del NCBI: 1719); inhibidores duales de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1806); dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; ident. de gen del NCBI: 1803); tirosina quinasas de receptor de dominio de discoidina (p. ej., DDR1 (CD167), DDR2; CD167; ident. de gen del NCBI: 780, 4921); proteína quinasa dependiente de ADN (PRKDC; ident. de gen del NCBI: 5591); topoisomerasas de ADN (p. ej., TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; ident. de gen del NCBI: 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); dopacroma tautomerasa (DCT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1638); antagonistas del receptor de D2 (DRD2; ident. de gen del NCBI: 1318); histona lisina metiltransferasa similar a DOT1 (DOT1L; ident. de gen del NCBI: 84444); ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3 (ENPP3, CD203c; ident. de gen del NCBI: 5169); EMAP tipo 4 (EML4; ident. de gen del NCBI: 27436); endoglina (ENG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2022); aminopeptidasas del retículo endoplásmico (p. ej., ERAP1, ERAP2; ident. de gen del NCBI: 51752, 64167); potenciador de la subunidad 2 del complejo represivo polycomb zeste 2 (EZH2; ident. de gen del NCBI: 2146); receptores de efrina (p.

ej., EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA7, EPHB4; ident. de gen NCBI: 1969, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2050); efrinas (p. ej., EFNA1, EFNA4, EFNB2; ident. de gen del NCBI: 1942, 1945, 1948); receptores del factor de crecimiento epidérmico (p. ej., ERBB1 (HER1, EGFR), ERBB1 variante III (EGFRvIII), ERBB2 (HER2, NEU, CD340), ERBB3 (HER3), ERBB4 (HER4); ident. de gen del NCBI: 1956, 2064, 2065, 2066); molécula de adhesión celular epitelial (EPCAM; ident. de gen del NCBI: 4072); mitógeno epitelial (EPGN; ident. de gen del NCBI: 255324); factores de elongación de traducción eucariótica (p. ej., EEF1A2, EEF2; ident. de gen del NCBI: 1917, 1938); factores de iniciación de traducción eucariótica (p. ej., EIF4A1, EIF5A; ident. de gen del NCBI: 1973, 1984); exportina-1 (XPO1; ident. de gen del NCBI: 7514); receptor farnesoide X (NR1H4, FXR; ident. de gen del NCBI: 9971); ligando de Fas (FASLG, FASL, CD95L, CD178, TNFSF6; ident. de gen del NCBI: 356); hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166); ácido graso sintasa (FASN, por sus siglas en inglés; FAS; ident. de gen del NCBI: 2194); fragmento Fc de los receptores de Ig (p. ej., FCER1A, FCGRT, FCGR3A (CD16); ident. del gen de NCBI: 2205, 2214, 2217); receptor Fc tipo 5 (FCRL5, CD307; ident. de gen del NCBI: 83416); proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP; ident. de gen del NCBI: 2191); receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGFR1 (CD331), FGFR2 (CD332), FGFR3 (CD333), FGFR4 (CD334); ident. del gen de NCBI: 2260, 2261, 2263, 2264); factores de crecimiento de fibroblastos (p. ej., FGF1 (FGF alfa), FGF2 (FGF beta), FGF4, FGF5; ident. del gen de NCBI: 2246, 2247, 2249, 2250); fibronectina 1 (FN1, MSF; ident. de gen del NCBI: 2335); tirosina quinasas de receptor relacionados a fms (p. ej., FLT1 (VEGFR1), FLT3 (STK1, CD135), FLT4 (VEGFR2); ident. del gen de NCBI: 2321, 2322, 2324); receptor de tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3LG; ident. de gen del NCBI: 2323); quinasa de adhesión focal 2 (PTK2, FAK1; ident. de gen del NCBI: 5747); folato hidrolasa 1 (FOLH1, PSMA; ident. de gen del NCBI: 2346); receptor de folato 1 (FOLR1; ident. de gen del NCBI: 2348); proteína forkhead box M1 (FOXO1; ident. de gen del NCBI: 2305);

FURINA (FURINA, PACE; ident. de gen del NCBI: 5045); tirosina quinasa FYN (FYN, SYN; ident. de gen del NCBI: 2534); galectinas (p. ej., LGALS3, LGALS8 (PCTA1), LGALS9; ident. de gen del NCBI: 3958, 3964, 3965); receptor de glucocorticoides (NR3C1, GR; ident. de gen del NCBI: 2908); glucuronidasa beta (GUSB, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2990); receptor metabotrópico de glutamato 1 (GRM1; ident. de gen del NCBI: 2911); glutaminasa (GLS; ident. de gen del NCBI: 2744); S-transferasa Pi de glutatión (GSTP1; ident. de gen del NCBI: 2950); glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3B; ident. de gen del NCBI: 2932); glipicano 3 (GPC3; ident. de gen del NCBI: 2719); hormona liberadora de gonadotropina 1 (GNRH1; ident. de gen del NCBI: 2796); agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRHR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 2798); glicoproteína nmb GPNMB (GPNMB, osteoactivina; ident. de gen del NCBI: 10457); factor 2 de diferenciación del crecimiento (GDF2, BMP9; ident. de gen del NCBI: 2658); proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2; ASH ident. de gen del NCBI: 2885); guanilato ciclasa 2C (GUCY2C, STAR, MECIL, MUCIL, ident. de gen del NCBI: 2984); transcripción expresada maternalmente grabada H19 (H19; ident. de gen del NCBI: 283120); protooncogén HCK, familia src tirosina quinasa (HCK; ident. de gen del NCBI: 3055); proteínas de choque térmico (p. ej., HSPA5 (HSP70, BIP, GRP78), HSPB1 (HSP27), HSP90B1 (GP96); ident. del gen de NCBI: 3309, 3315, 7184); hemo oxigenasas (p. ej., HMOX1 (HO1), HMOX2 (HO1); ident. de gen del NCBI: 3162, 3163); heparinasa (HPSE; ident. de gen del NCBI: 10855); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIM3, CD366; ident. de gen del NCBI: 84868); factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3082); asociación a LTR de HERV-H 2 (HHLA2, B7-H7); ident. de gen del NCBI: 11148); receptor de histamina H2 (HRH2, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3274); histona desacetilasas (p. ej., HDAC1, HDAC7, HDAC9; ident. de gen del NCBI: 3065, 9734, 51564); protooncogén HRas, GTPasa (HRAS; ident. de gen del NCBI: 3265); factores inducibles por hipoxia (por ejemplo, HIF1A,

HIF2A (EPAS1); idents. del gen de NCBI: 2034, 3091); I-Kappa-B quinasa (IKK beta; idents. del gen de NCBI: 3551, 3553); dedos de zinc de familia IKAROS (IKZF1 (LYF1), IKZF3; ident. de gen del NCBI: 10320, 22806); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11; ident. de gen del NCBI: 152404); indolamina 2,3-dioxigenasas (p. ej., IDO1, IDO2; idents. del gen de NCBI: 3620, 169355); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7-H2; ident. de gen del NCBI: 23308); receptores de factor de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1R, IGF2R; ident. de gen del NCBI: 3480, 3482); factores de crecimiento tipo insulina (p. ej., IGF1, IGF2; idents. del gen de NCBI: 3479, 3481); receptor de insulina (INSR, CD220; ident. de gen del NCBI: 3643); subunidades de integrina (p. ej., ITGA5 (CD49e), ITGAV (CD51), ITGB1 (CD29), ITGB2 (CD18, LFA1, MAC1), ITGB7; idents. del gen de NCBI: 3678, 3685, 3688, 3695, 3698); molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1, CD54; ident. de gen del NCBI: 3383); quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK4; ident. de gen del NCBI: 51135); receptores de interleucina (p. ej., IL2RA (TCGFR, CD25), IL2RB (CD122), IL2RG (CD132), IL3RA, IL6R, IL13RA2 (CD213A2), IL22RA1; idents. del gen de NCBI: 3598, 3559, 3560, 3561, 3563, 3570, 58985); interleucinas (p. ej., IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL6 (HGF), IL7, IL8 (CXCL8), IL10 (TGIF), IL12A, IL12B, IL15, IL17A (CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29 (IFNL1); idents. del gen de NCBI: 3552, 3553, 3558, 3562, 3565, 3569, 3574, 3586, 3592, 3593, 3600, 3605, 3606, 11009, 51561, 282618); isocitrato deshidrogenasas (NADP(+)) (p. ej., IDH1, IDH2; idents. del gen de NCBI: 3417, 3418); quinasas de Janus (p. ej., JAK1, JAK2, JAK3; idents. del gen de NCBI: 3716, 3717, 3718); peptidasa 3 relacionada con la calicreína (KLK3; ident. de gen del NCBI: 354); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dominios Ig y colas citoplasmáticas largas (p. ej., KIR2DL1 (CD158A), KIR2DL2 (CD158B1), KIR2DL3 (CD158B), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DL5A (CD158F), KIR2DL5B, KIR3DL1 (CD158E1), KIR3DL2 (CD158K), KIR3DP1 (CD158c), KIR2DS2 (CD158J); idents. del gen de NCBI: 3802, 3803, 3804, 3805, 3811, 3812,

57292, 553128, 548594, 100132285); receptores tipo lectina de células destructoras (p. ej., KLRC1 (CD159A), KLRC2 (CD159c), KLRC3, KLRR4, KLRD1 (CD94), KLRG1, KLRK1 (NKG2D, CD314); idents. del gen de NCBI: 3821, 3822, 3823, 3824, 8302, 10219, 22914); receptor de dominio de inserto quinasa (KDR, CD309, VEGFR2; ident. de gen del NCBI: 3791); miembro 11 de la familia de quinesinas (KIF11; ident. de gen del NCBI: 3832); supresor de metástasis KiSS-1 (KISS1; ident. de gen del NCBI: 3814); protooncogén KIT, receptor de tirosina quinasa (KIT, C-KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; ident. de gen del NCBI: 3845); lactotransferrina (LTF; ident. de gen del NCBI: 4057); protooncogén LCK, familia src tirosina quinasa (LCK; ident. de gen del NCBI: 3932); proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, CD91, IGFBP3R; ident. de gen del NCBI: 4035); anticuerpos de repetición leucina-rica que contiene 15 (LRRC15; ident. de gen del NCBI: 131578); receptores tipo inmunoglobulina leucocitaria (p. ej., LILRB1 (ILT2, CD85J), LILRB2 (ILT4, CD85D); ident. de gen del NCBI: 10288, 10859); leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4048); enlazador para activación de células T (LAT; ident. de gen del NCBI: 27040); receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3973); proteína que contiene el dominio LY6/PLAUR 3 (LYPD3; ident. de gen del NCBI: 27076); activación de linfocitos 3 (LAG3; CD223 ident. de gen del NCBI: 3902); antígenos de linfocitos (p. ej., LY9 (CD229), LY75 (CD205); idents. del gen de NCBI: 4063, 17076); protooncogén LYN, familia src tirosina quinasa (LYN; ident. de gen del NCBI: 4067); proteína citosólica de linfocitos 2 (LCP2; ident. de gen del NCBI: 3937); lisina desmetilasa 1A (KDM1A; ident. de gen del NCBI: 23028); receptor ácido lisofosfatídico 1 (LPAR1, EDG2, LPA1, GPR26; ident. de gen del NCBI: 1902); lisil oxidasa (LOX, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4015); lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2; ident. de gen del NCBI: 4017); factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, GIF; ident. de gen del NCBI: 4282); receptor estimulante de macrófagos 1 (MST1R, CD136; ident. de gen del NCBI: 4486);

miembros de la familia MAGE (p. ej., MAGEA1, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA10, MAGEA11, MAGEC1, MAGEC2, MAGED1, MAGED2; ident. del gen de NCBI: 4100, 4101, 4102, 4103, 4104, 4105, 4109, 4110, 9500, 9947, 10916, 51438, 266740); complejos de histocompatibilidad principales (p. ej., HLA-A, HLA-E, HLA-F, HLA-G; ident. del gen de NCBI: 3105, 3133, 3134, 3135); proteína de bóveda principal (MVP, VAULT1; ident. de gen del NCBI: 9961); paracaspasa de MALT1 (MALT1; ident. de gen del NCBI: 10892); inhibidores de proteína quinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2; ident. de gen del NCBI: 9261); serina/treonina quinasas que interactúan con MAPK (p. ej., MKNK1, MKNK2; ident. del gen de NCBI: 2872, 8569); metalopeptidasas de matriz (p. ej., MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28; ident. del gen de NCBI: 4312, 4313, 4314, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326, 4327, 9313, 10893, 56547, 64066, 64386, 79148, 118856); regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); protooncogén MDM2 (MDM2; ident. de gen del NCBI: 4193); regulador de p53 MDM4 (MDM4; BMFS6; ident. de gen del NCBI: 4194); diana mecánica de rapamicina quinasa (MTOR, FRAP1; ident. de gen del NCBI: 2475); melan-A (MLANA; ident. de gen del NCBI: 2315); receptores de melanocortina (MC1R, MC2R; ident. del gen de NCBI: 4157, 4148); protooncogén MET, tirosina quinasa (MERTK; ident. de gen del NCBI: 10461); mesotelina (MSLN, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 10232); protooncogén MET, receptor tirosina quinasa (MET, c-Met, HGFR; ident. de gen del NCBI: 4233); metionil aminopeptidasa 2 (METAP2, MAP2; ident. de gen del NCBI: 10988); secuencias relacionada con polipéptidos clase I del MHC (p. ej., MICA, MICB; ident. del gen de NCBI: 4277, 100507436); proteína quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAPK1 (ERK2), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MAPK9 (JNK2), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 beta), MAPK12; ident. del gen de NCBI: 5594, 5595, 5599,

5600, 5601, 5602, 819251); proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos (p. ej., MAP3K5 (ASK1), MAP3K8 (TPL2, AURA2); idents. del gen de NCBI: 4217, 1326); proteína quinasa quinasa quinasa quinasa activada 1 por mitógenos (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184); proteína quinasa quinasa activadas por mitógenos (p. ej., MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K7 (MEK7); idents. del gen de NCBI: 5604, 5605, 5609); protooncogén MPL, receptor de trombopoyetina (MPL; ident. de gen del NCBI: 4352); mucinas (p. ej., MUC1 (que incluyen variantes de empalme de estas (p. ej., que incluyen MUC1/A, C, D, X, Y, Z y REP)), MUC5AC, MUC16 (CA125); idents. del gen de NCBI: 4582, 4586, 94025); protooncogén MYC, factor de transcripción bHLH (MYC; ident. de gen del NCBI: 4609); miostatina (MSN, GDF8; ident. de gen del NCBI: 2660); sustrato de proteína quinasa C rico en alanina miristoilada (MARCKS; ident. de gen del NCBI: 4082); receptor del péptido natriurético 3 (NPR3; ident. de gen del NCBI: 4883); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7-H6; ident. de gen del NCBI: 374383); necdina, miembro de la familia MAGE (NDN; ident. de gen del NCBI: 4692); moléculas de adhesión de células de nectina (p. ej., NECTIN2 (CD112, PVRL2), NECTIN4 (PVRL4); idents. del gen de NCBI: 5819, 81607); molécula de adhesión celular neural 1 (NCAM1, CD56; ident. de gen del NCBI: 4684); neuropilinas (p. ej., NRP1 (CD304, VEGF165R), NRP2 (VEGF165R2); idents. del gen de NCBI: 8828, 8829); tirosina quinasa de receptores neurotróficos (p. ej., NTRK1 (TRKA), NTRK2 (TRKB), NTRK3 (TRKC); idents. del gen de NCBI: 4914, 4915, 4916); proteína activadora de NFkB (NKAP; ident. de gen del NCBI: 79576); quinasa 9 relacionada con NIMA (NEK9; ident. de gen del NCBI: 91754); pirin de la familia NLR que contiene dominio 3 (NLRP3, NALP3; ident. de gen del NCBI: 114548); receptores de muesca (p. ej., NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; idents. del gen de NCBI: 4851, 4853, 4854, 4855); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; ident. de gen del NCBI: 4893); factor nuclear kappa B (NFkB1, NFkB2; idents. del gen de NCBI: 4790, 4791); estimuladores de factor nuclear, eritroide 2 tipo 2 (NFE2L2; NRF2; ident. de gen del NCBI: 4780);

receptor nuclear subfamilia 4, grupo A, miembro 1 (NR4A1; ident. de gen del NCBI: 3164); nucleolina (NCL; ident. de gen del NCBI: 4691); nucleofosmina 1 (NPM1; ident. de gen del NCBI: 4869); oligomerización de unión al nucleótido que contiene dominio 2 (NOD2; ident. de gen del NCBI: 64127); nudix hidrolasa 1 (NUDT1; ident. de gen del NCBI: 4521); O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT; ident. de gen del NCBI: 4255); receptor de opioides delta 1 (OPRD1; ident. de gen del NCBI: 4985); ornitina decarboxilasa 1 (ODC1; ident. de gen del NCBI: 4953); C=Oglutarato deshidrogenasa (OGDH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 4967); hormona paratiroidea (PTH; ident. de gen del NCBI: 5741); PD-L1 (CD274; ident. de gen del NCBI: 29126); periostina (POSTN; ident. de gen del NCBI: 10631); receptores activados por proliferadores de peroxisoma (p. ej., PPARA (PPAR alfa), PPARG (PPAR gamma); ident. del gen de NCBI: 5465, 5467, 5468); homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN; ident. de gen del NCBI: 5728); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasas (PIK3CA (PI3K alfa), PIK3CB (PI3K beta), PIK3CD (PI3K delta), PIK3CG (PI3K gamma); ident. del gen de NCBI: 5290, 5291, 5293, 5294); fosfolipasas (p. ej., PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; ident. del gen de NCBI: 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); serina/treonina quinasas de pim protooncogén (p. ej., PIM1, PIM2, PIM3; ident. del gen de NCBI: 5292, 11040, 415116); factor de crecimiento placentario (PGF; ident. de gen del NCBI: 5228); activador de plasminógeno, uroquinasa (PLAU, u-PA, ATF; ident. de gen del NCBI: 5328); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (p. ej., PDGFRA (CD140A, PDGFR2), PDGFRB (CD140B, PDGFR1); ident. del gen de NCBI: 5156, 5159); plexina B1 (PLXNB1; ident. de gen del NCBI: 5364); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); quinasa similar a polo 1 (PLK1; ident. de gen del NCBI: 5347); poli(ADP-ribosa) polimerasas (p. ej., PARP1, PARP2, PARP3; ident. del gen de NCBI: 142, 10038, 10039); proteína policomb EED (EED; ident. de gen del NCBI: 8726);

porcupina O-aciltransferasa (PORCN; ident. de gen del NCBI: 64840); regulador de transcripción del receptor nuclear PRAME (PRAME; ident. de gen del NCBI: 23532); proteína de premelanosoma (PMEL; ident. de gen del NCBI: 6490); receptor de progesterona (PGR; ident. de gen del NCBI: 5241); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, CD273, PD-L2; ident. de gen del NCBI: 80380); prominin 1 (PROM1 CD133; ident. de gen del NCBI: 8842); leucemia promielocítica (LPM; ident. de gen del NCBI: 5371); prosaposina (PSAP; ident. de gen del NCBI: 5660); receptor 4 de prostaglandina E (PTGER4; ident. de gen del NCBI: 5734); prostaglandina E sintasa (PTGES; ident. de gen del NCBI: 9536); sintasas de prostaglandina-endoperoxido (PTGS1 (COX1), PTGS2 (COX2); ident. de gen del NCBI: 5742, 5743); subunidad de proteasoma 20S beta 9 (PSMB9; ident. de gen del NCBI: 5698); metiltransferasas de proteína arginina (p. ej., PRMT1, PRMT5; ident. de gen del NCBI: 3276, 10419); proteína quinasa N3 (PKN3; ident. de gen del NCBI: 29941); proteína fosfatasa 2A (PPP2CA; ident. de gen del NCBI: 5515); proteína tirosina quinasa 7 (inactiva) (PTK7; ident. de gen del NCBI: 5754); receptores de proteína tirosina fosfatasa (PTPRB (PTPB), PTPRC (CD45R); ident. de gen del NCBI: 5787, 5788); protimosina alfa (PTMA; ident. de gen del NCBI: 5757); purina nucleósido fosforilasa (PNP; ident. de gen del NCBI: 4860); receptor purinérgico P2X 7 (P2RX7; ident. de gen del NCBI: 5027); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés, CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); protooncogén Raf-1, serina/treonina quinasa (RAF1; c-Raf; ident. de gen del NCBI: 5894); receptor gamma huérfano relacionado con RAR (RORC; ident. de gen del NCBI: 6097); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RHOC); ident. de gen del NCBI: 389); homólogo de ras, unión a mTORC1 (RHEB; ident. de gen del NCBI: 6009); correpresor transcripcional RB 1 (RB1; ident. de gen del NCBI: 5925); proteína serina/treonina quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1; ident. de gen del NCBI: 8737); proto-oncogén ret (RET; ident. de gen del NCBI: 5979); transcritos tempranos del ácido retinoico (p.

ej., RAET1E, RAET1G, RAET1L; idents. del gen de NCBI: 135250, 154064, 353091); receptores de ácido retinoico alfa (p. ej., RARA, RARG; idents. del gen de NCBI: 5914, 5916); receptores de retinoides X (p. ej., RXRA, RXRB, RXRG; idents. del gen de NCBI: 6256, 6257, 6258); proteína quinasas que contiene hélice superenrollada asociada a Rho (p. ej., ROCK1, ROCK2; idents. del gen de NCBI: 6093, 9475); proteína ribosómica S6 quinasa B1 (RPS6KB1, S6K-beta 1; ident. de gen del NCBI: 6198); proteína de dedo de anillo 128 (RNF128, GRAIL; ident. de gen del NCBI: 79589); protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa (ROS1; ident. de gen del NCBI: 6098); células NK de CAR alogénicas dirigidas a receptor de guía indirecto 4 (ROBO4; ident. de gen del NCBI: 54538); factor de transcripción de la familia RUNX 3 (RUNX3; ident. de gen del NCBI: 864); proteína A9 de unión al calcio S100 (S100A9; ident. de gen del NCBI: 6280); proteína 2 relacionada frizzled secretada (SFRP2; ident. de gen del NCBI: 6423); fosfoproteína secretada 1 (SPP1; ident. de gen del NCBI: 6696); miembro 1 de la familia 1A de secretoglobina (SCGB1A1; ident. de gen del NCBI: 7356); selectinas (p. ej., SELE, SELL (CD62L), SELP (CD62); idents. del gen de NCBI: 6401, 6402, 6403); semaforina 4D (SEMA4D; CD100; ident. de gen del NCBI: 10507); lectinas tipo Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC7 (CD328), SIGLEC9 (CD329), SIGLEC10; ident. de gen del NCBI: 27036, 27180, 89790); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, CD172A; ident. de gen del NCBI: 140885); transductor de señal y activador de transcripción (p. ej., STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; idents. del gen de NCBI: 6772, 6774, 6776, 6777); sirtuina -3 (SIRT3; ident. de gen del NCBI: 23410); miembros de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAM) de señalización (p. ej., SLAMF1 (CD150), SLAMF6 (CD352), SLAMF7 (CD319), SLAMF8 (CD353), SLAMF9; idents. del gen de NCBI: 56833, 57823, 89886, 114836); miembro 6 de la familia similar a SLIT y NTRK (SLITRK6; ident. de gen del NCBI: 84189); receptor de clase frizzled y smoothened (SMO; ident. de gen del NCBI: 6608); epóxido hidrolasa 2 soluble (EPHX2; ident. de gen del NCBI: 2053); miembros de la familia de portadores de solutos (p. ej., SLC3A2 (CD98), SLC5A5,

SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2 (LAT4), SLC44A4; idents. del gen de NCBI: 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); receptores de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; idents. del gen de NCBI: 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); molécula de señalización hedgehog sónica (SHH; ident. de gen del NCBI: 6469); factor de transcripción Sp1 (SP1; ident. de gen del NCBI: 6667); esfingosina quinasas (p. ej., SPHK1, SPHK2; idents. del gen de NCBI: 8877, 56848); receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1PR1, CD363; ident. de gen del NCBI: 1901); tirosina quinasa asociada con bazo (SYK; ident. de gen del NCBI: 6850); factor 1 del factor de corte y empalme 3B (SF3B1; ident. de gen del NCBI: 23451); protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora (SRC; ident. de gen del NCBI: 6714); estabilina 1 (STAB1 CLEVER-1; ident. de gen del NCBI: 23166); miembro 1 de la familia STEAP (STEAP1; ident. de gen del NCBI: 26872); esteroide sulfatasa (STS; ident. de gen del NCBI: 412); interactor de cGAMP de respuesta al estimulador de interferón 1 (STING1; ident. de gen del NCBI: 340061); superóxido dismutasa 1 (SOD1, ALS1; ident. de gen del NCBI: 6647); supresores de señalización de citocinas (SOCS1 (CISH1), SOCS3 (CISH3); ident. de gen del NCBI: 8651, 9021); sinapsina 3 (SYN3; ident. de gen del NCBI: 8224); sindecano 1 (SDC1, CD138, sindecano; ident. de gen del NCBI: 6382); sinucleína alfa (SNCA, PARK1; ident. de gen del NCBI: 6622); dominio de mucina e inmunoglobulina de células T que contienen 4 (TIMD4, SMUCKLER; ident. de gen del NCBI: 91937); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptores de taquiquinina (p. ej., TACR1, TACR3; ident. de gen del NCBI: 6869, 6870); quinasa de unión a TANK 1 (TBK1; ident. de gen del NCBI: 29110); tanquirasa (TNKS; ident. de gen del NCBI: 8658); factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA, subunidad B de la ARN polimerasa I (TAF1B; ident. de gen del NCBI: 9014); factor T de transcripción de caja T (TBXT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 6862); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PAPR7; ident. de gen del NCBI: 25976); proteína tirosina quinasa tec (TEC; ident. de gen del NCBI: 7006); receptor tirosina quinasa

TEK (TEK, CD202B, TIE2; ident. de gen del NCBI: 7010); telomerasa transcriptasa inversa (TERT, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7015); tenascina C (TNC; ident. de gen del NCBI: 3371); tres exonucleasas de reparación principal (p. ej., TREX1, TREX2; ident. de gen del NCBI: 11277, 11219); trombomodulina (TBD, CD141; ident. de gen del NCBI: 7056); timidina quinasas (p. ej., TK1, TK2; ident. del gen de NCBI: 7083, 7084); timidina fosforilasa (TYMP; ident. de gen del NCBI: 1890); timidilato sintetasa (TYMS; ident. de gen del NCBI: 7298); receptor de la hormona tiroidea (THRA, THRB; ident. del gen de NCBI: 7606, 7608); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR; ident. de gen del NCBI: 7253); miembros de la superfamilia de TNF (p. ej., TNFSF4 (OX40L, CD252), TNFSF5 (CD40L), TNFSF7 (CD70), TNFSF8 (CD153, CD30L), TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L), TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14 (CD258, LIGHT), TNFSF18 (GITRL); ident. del gen de NCBI: 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); receptores tipo toll (p. ej., TLR1 (CD281), TLR2 (CD282), TLR3 (CD283), TLR4 (CD284), TLR5, TLR6 (CD286), TLR7, TLR8 (CD288), TLR9 (CD289), TLR10 (CD290); ident. del gen de NCBI: 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); transferrina (TF; ident. de gen del NCBI: 7018); receptor de transferrina (TFRC, CD71; ident. de gen del NCBI: 7037); factores de crecimiento transformante (p. ej., TGFA, TGFB1; ident. de gen del NCBI: 7039, 7040); receptores del factor de crecimiento transformante (p. ej., TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3; ident. de gen del NCBI: 7046, 7048, 7049); proteína transformante E7 (E7; ident. de gen del NCBI: 1489079); transglutaminasa 5 (TGM5; ident. de gen del NCBI: 9333); miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico receptor potencial transitorio (TRPV1, VR1; ident. de gen del NCBI: 7442); dominio de inmunoglobulina y transmembrana que contiene 2 (TMIGD2, CD28H, IGPR1; ident. de gen del NCBI: 126259); receptores desencadenantes expresado en células mieloides (p. ej., TREM1 (CD354), TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209, 54210); trofinina (TRO, MAGED3; ident. de gen del NCBI: 7216);

glicoproteína de trofoblastos (TPBG, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7162); triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2; ident. de gen del NCBI: 6999); triptófano hidroxilasas (p. ej., TPH1, TPH2; ident. de gen del NCBI: 7166, 121278); transductor de señal de calcio asociado a tumores 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); factor de necrosis tumoral (TNF; ident. de gen del NCBI: 7124); miembros de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., TNFRSF1A (CD120a), TNFRSF1B (CD120b), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (CD95, FAS receptor), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (CD137, 4-1BB), TNFRSF10A (CD261), TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFR13C (, CD268, BAFFR), TNFRSF14 (CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17 (CD269, BCMA), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25; ident. del gen de NCBI: 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); proteína tumoral p53 (TP53; ident. de gen del NCBI: 7157); supresor de tumor 2, regulador de calcio mitocondrial (TUSC2; ident. de gen del NCBI: 11334); proteína tirosina quinasa TYRO3 (TYRO3; BYK; ident. de gen del NCBI: 7301); tirosinasa (TYR; ident. de gen del NCBI: 7299); tirosina hidroxilasa (TH; ident. de gen del NCBI: 7054); tirosina quinasa con dominios similares a la inmunoglobulina y lo similar a EGF 1 (p. ej., TIE1, TIE1; ident. de gen del NCBI: 7075); proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (PTPN11, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781); enzima conjugadora de ubiquitina E2 I (UBE2I, UBC9; ident. de gen del NCBI: 7329); ubiquitina C-terminal hidrorasa L5 (UCHL5, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 51377); peptidasa 7 específica de ubiquitina (USP7; ident. de gen del NCBI: 7874); enzima activadora 1 modificadora del tipo ubiquitina (UBA1; ident. de gen del NCBI: 7317); proteínas de unión UL16 (p. ej., ULBP1, ULBP2, ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465, 80328, 80328); proteína que contiene valosina (VCP, CDC48; ident. de gen del NCBI: 7415); molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1, CD106; ident. de

gen del NCBI: 7412); factores de crecimiento endotelial vascular (p. ej., VEGFA; VEGFB; ident. de gen del NCBI: 7422, 7423); vimentina (VIM, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7431); receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 7421); inhibidor de la activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7-H4; ident. de gen del NCBI: 79679); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, VISTA, B7-H5; ident. de gen del NCBI: 64115); punto de control quinasa WEE1 G2 (WEE1; ident. de gen del NCBI: 7465); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; RECQ3; ident. de gen del NCBI: 7486); factor de transcripción WT1 (WT1; ident. de gen del NCBI: 7490); regulador de transcripción que contiene dominio WW 1 (WWTR1; TAZ; ident. de gen del NCBI: 25937); ligando 1 de quimocina motivo X-C (XCL1, ATAC; ident. de gen del NCBI: 6375); receptor 1 de quimiocina motivo X-C (XCR1, GPR5, CCXCR1; ident. de gen del NCBI: 2829); regulador transcripcional asociado al Yes1 (YAP1; ident. de gen del NCBI: 10413); proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70; ident. de gen del NCBI: 7535).

[0075] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., un agente dirigido a 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73; ident. de gen del NCBI: 4907); receptor de adenosina A_{2A} (ADORA2A; ident. de gen del NCBI: 135); receptor de adenosina A_{2B} (ADORA2B; ident. de gen del NCBI: 136); receptor 8 de quimiocinas motivo C-C (CCR8, CDw198; ident. de gen del NCBI: 1237); proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 1154); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa; ident. de gen del NCBI: 1606); tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3, CD135; ident. de gen del NCBI: 2322); proteína asociada a la integrina (IAP, CD47; ident. de gen del NCBI: 961); interleucina-2 (IL2; ident. de gen del NCBI: 3558); receptor de interleucina 2 (IL2RA, IL2RB, IL2RG; ident. del gen de NCBI: 3559, 3560, 3561); virus del sarcoma de rata Kirsten (KRAS, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3845; que incluyen mutaciones, tales como KRAS G12C o G12D); proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1) (también denominada quinasa 1

progenitora hematopoyética (HPK1), ident. del gen del NCBI: 11184); regulador de apoptosis de la secuencia 1 de leucemia de células mieloides (MCL1; ident. de gen del NCBI: 4170); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad delta catalítica (PIK3CD; ident. de gen del NCBI: 5293); ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274; ident. del gen de NCBI: 29126); proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, CD279; ident. de gen del NCBI: 5133); protooncogén c-KIT (KIT, CD117; ident. de gen del NCBI: 3815); proteína reguladora de señal alfa (SIRPA, por sus siglas en inglés, CD172A; ident. de gen del NCBI: 140885); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PARP7; ident. de gen del NCBI: 25976); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 (TREM1; ident. de gen del NCBI: 54210); receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2; ident. de gen del NCBI: 54209); transductor 2 de señal de calcio asociado al tumor (TACSTD2, TROP2, EGP1; ident. de gen del NCBI: 4070); miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF4, CD134, OX40; ident. de gen del NCBI: 7293); miembro 9 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRSF9, 4-1BB, CD137; ident. de gen del NCBI: 3604); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18, CD357, GITR; ident. de gen del NCBI: 8784); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; ident. de gen del NCBI: 7486); proteína con dedos de zinc helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI: 22807).

Mecanismos ilustrativos de acción

Moduladores del punto de regulación inmunitario

[0076] En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibitor y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimulador. El bloqueo o la inhibición

de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores pueden regular positivamente la activación de células T o células NK y evitar el escape inmunológico de células cancerosas dentro del microentorno tumoral. La activación o estimulación de punto de regulación inmunitario estimuladores puede aumentar el efecto de los inhibidores de punto de regulación inmunitario en los agentes terapéuticos contra el cáncer. En algunas modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (*p. ej.*, revisadas en Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). En algunas modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (*p. ej.*, revisadas en Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 y Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688). La inhibición de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos (*p. ej.*, revisado en Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146).

[0077] Los ejemplos de proteínas o receptores de punto de control inmunitario incluyen CD27 (ident. del gen del NCBI: 939), CD70 (ident. del gen del NCBI: 970); CD40 (ident. del gen del NCBI: 958), CD40LG (ident. del gen del NCBI: 959); CD47 (ident. del gen del NCBI: 961), SIRPA (ident. del gen del NCBI: 140885); CD48 (SLAMF2; ident. de gen del NCBI: 962), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H; ident. de gen del NCBI: 126259), CD84 (LY9B, SLAMF5; ident. de gen del NCBI: 8832), CD96 (ident. del gen del NCBI: 10225), CD160 (ident. del gen del NCBI: 11126), MS4A1 (CD20; ident. de gen del NCBI: 931), CD244 (SLAMF4; ident. de gen del NCBI: 51744); CD276 (B7H3; ident. de gen del NCBI: 80381); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de conjunto V (VSIR, B7H5, VISTA; ident. de gen del NCBI: 64115); miembro 11 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF11, por sus siglas en inglés, VSIG3; ident. de gen del NCBI: 152404); ligando 1 del receptor 3

de citotoxicidad de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6; ident. de gen del NCBI: 374383); proteína 2 que asocia HERV-H LTR (HLA2, por sus siglas en inglés, B7H7; ident. de gen del NCBI: 11148); coestimulador de células T inducible (ICOS, por sus siglas en inglés, CD278; ident. de gen del NCBI: 29851); ligando del coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2; ident. de gen del NCBI: 23308); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, por sus siglas en inglés, OX40; ident. de gen del NCBI: 7293); miembro 4 de la superfamilia del TNF (TNFSF4, por sus siglas en inglés, OX40L; ident. de gen del NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; ident. de gen del NCBI: 943), TNFSF8 (CD30L; ident. de gen del NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; ident. de gen del NCBI: 8797), TNFRSF9 (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), TNFSF9 (CD137L; ident. de gen del NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10 (TRAIL; ident. de gen del NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; ident. de gen del NCBI: 8764), TNFSF14 (HVEML; ident. de gen del NCBI: 8740); CD272 (linfocitos B y T asociados (BTLA, por sus siglas en inglés); ident. de gen del NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; ident. de gen del NCBI: 608), TNFSF13B (BAFF; ident. de gen del NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; ident. de gen del NCBI: 8784), TNFSF18 (GITRL; ident. de gen del NCBI: 8995); secuencia A relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICA; ident. de gen del NCBI: 100507436); secuencia B relacionada con polipéptidos clase I del MHC (MICB; ident. de gen del NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; ident. de gen del NCBI: 29126); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1; ident. de gen del NCBI: 5133); proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); CD80 (B7-1; ident. de gen del NCBI: 941), CD28 (ident. del gen del NCBI: 940); molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112; ident. de gen del NCBI: 5819); CD226 (DNAM-1; ident. de gen del NCBI: 10666); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ident. de gen del NCBI: 5817); dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, por sus siglas en inglés,

CD112R; ident. de gen del NCBI: 79037); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ident. de gen del NCBI: 201633); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4; ident. de gen del NCBI: 91937); receptor 2 celular del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3; ident. de gen del NCBI: 84868); galectina 9 (LGALS9, por sus siglas en inglés; ident. de gen del NCBI: 3965); gen 3 de activación de linfocitos (LAG3, CD223; ident. de gen del NCBI: 3902); miembro 1 de la familia de moléculas señalizadoras de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150; ident. de gen del NCBI: 6504); antígeno de linfocito 9 (LY9, CD229, SLAMF3; ident. de gen del NCBI: 4063); miembro 6 de la familia de SLAM (SLAMF6, CD352; ident. de gen del NCBI: 114836); miembro 7 de la familia de SLAM (SLAMF7, CD319; ident. de gen del NCBI: 57823); proteína 1 de unión a UL16 (ULBP1; ident. de gen del NCBI: 80329); proteína 2 de unión a UL16 (ULBP2; ident. de gen del NCBI: 80328); proteína 3 de unión a UL16 (ULBP3; ident. de gen del NCBI: 79465); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4; ident. de gen del NCBI: 135250); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5; ident. de gen del NCBI: 353091); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6; ident. de gen del NCBI: 154064); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1; ident. de gen del NCBI: 3811, *p. ej.*, lirilumab (IPH-2102, IPH-4102); receptor C1 similar a la lectina de células destructoras (NLRC1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 3821); receptor K1 similar a la lectina de células destructoras (KLRK1, NKG2A, CD159A; ident. de gen del NCBI: 22914); receptor C2 similar a la lectina de células destructoras (KLRC2, CD159c, NKG2C; ident. de gen del NCBI: 3822); receptor C3 similar a la lectina de células destructoras (KLRC3, NKG2E; ident. de gen del NCBI: 3823); receptor C4 similar a la lectina de células destructoras (KLRC4, NKG2F; ident. de gen del NCBI: 8302); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1; ident. de gen del NCBI: 3802); receptor similar

a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2; ident. de gen del NCBI: 3803); receptor similar a la inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3; ident. de gen del NCBI: 3804); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1; ident. de gen del NCBI: 3824); receptor similar a lectina de células destructoras G1 (KLRG1); CLEC15A, MAFA, 2F1; ident. de gen del NCBI: 10219); lectina 7 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC7; ident. de gen del NCBI: 27036); y lectina 9 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC9; ident. de gen del NCBI: 27180).

[0078] En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activación de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática

larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionadas en la presente descripción se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (RVP) (RVP, CD155). Ver, p. ej., Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

[0079] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor

similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor D1 similar a la lectina de células destructoras (KLRD1, CD94), receptor G1 similar a la lectina de células destructoras (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 7 (SIGLEC7); y lectina similar a Ig de unión a ácido siálico 9 (SIGLEC9). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células NK. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). *Ver, p. ej., Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64–75; Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54; y Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688.*

[0080] En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento de este, o mimético de anticuerpo) de LAG3.

[0081] Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, zalifrelimab (AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002 (biosimilar de ipilimumab), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392,

AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0082] Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, cosibelimab (CK-301), sasanlimab (PF-06801591), tislelizumab (BGB-A317), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, retifanlimab (MGA-012), BI-754091, balstilimab (AGEN-2034), AMG-404, toripalimab (JS-001), cetrelimab (JNJ-63723283), genolimzumab (CBT-501), LZM-009, prolgolimab (BCD-100), losapolimab (LY-3300054), SHR-1201, camrelizumab (SHR-1210), Sym-021, budigalimab (ABBV-181), PD1-PIK, BAT-1306, avelumab (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, dostarlimab (TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), envafolimab (KN-035), sintilimab (IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, zimberelimab (AB122), spartalizumab (PDR-001), y compuestos descritos en WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, o WO2018195321, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), TAK-252 (PD-1/OX40L), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), FS-118 (LAG-3/PD-L1), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), bintrafusp alfa (M7824; dominio de PD-L1/TGF β -EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) e INBRX-105 (4-1BB/PDL1). En algunas modalidades, el inhibidor de

PD-L1 es un inhibidor de molécula pequeña, tal como CA-170, GS-4224, GS-4416 y leztinib (GNS-1480; PD-L1/EGFR).

[0083] Los ejemplos de inhibidores de TIGIT que pueden coadministrarse incluyen tiragolumab (RG-6058), vibostolimab, dowvanalimab, domvanalimab (AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902, o etigilimab.

[0084] Los ejemplos de inhibidores de LAG3 que pueden coadministrarse incluyen leramilimab (LAG525).

[0085] La inhibición de la actividad de células T reguladoras (Treg) o la reducción de Treg puede aliviar su supresión de respuestas inmunes antitumorales y tener efectos anticancerígenos. Ver, p. ej., Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146. En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de la actividad de Treg o un agente reductor de Treg. La inhibición o reducción de Treg puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de control inmunitario en agentes terapéuticos contra el cáncer.

[0086] En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con uno o más inhibidores de Treg. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede suprimir la migración de las Treg hacia el microentorno tumoral. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede reducir la función inmunosupresora de las Treg. En algunas modalidades, el inhibidor de Treg puede modular el fenotipo celular e inducir la producción de citocinas proinflamatorias. Los inhibidores de Treg ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, CCR4 (ident. del gen NCBI: 1233) antagonistas y degradadores de proteínas de dedo de zinc de Ikaros (p. ej., Ikaros (IKZF1; ident. de gen del NCBI: 10320), Helios (IKZF2; ident. de gen del NCBI:

22807), Aiolos (IKZF3; ident. de gen del NCBI: 22806), y Eos (IKZF4; ident. de gen del NCBI: 64375).

[0087] Los ejemplos de helios degradados que pueden administrarse incluyen, sin limitarse a:

I-57 (Novartis) y compuestos descritos en WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759 y WO2021101919.

[0088] En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con uno o más agentes reductores de Treg. En algunas modalidades, el agente reductor de Treg es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg tiene actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC). En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg se diseña genéticamente de manera que posea una actividad de ADCC mejorada. En algunas modalidades, el anticuerpo de reducción de Treg es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Las dianas ilustrativas para los agentes reductores de Treg incluyen, pero no se limitan a, CD25 (IL2RA; ident. de gen del NCBI: 3559), CTLA4 (CD152; ident. de gen del NCBI: 1493); GITR (TNFRSF18; ident. de gen del NCBI: 8784); 4-1BB (CD137; ident. de gen del NCBI: 3604), OX-40 (CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), LAG3 (CD223; ident. de gen del NCBI: 3902), TIGIT (ident. del gen NCBI: 201633), CCR4 (ident. del gen del NCBI: 1233), y CCR8 (ident. del gel NCBI: 1237).

[0089] En algunas modalidades, el inhibidor de Treg o agente reductor de Treg que puede coadministrarse comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une selectivamente a un receptor de superficie celular seleccionado del grupo que consiste en el receptor 4 de quimocina del motivo C-C (CCR4), el receptor 7 de quimocina del motivo C-C (CCR7), el receptor 8 de quimocina del motivo C-C (CCR8), el receptor 4 de quimocina del motivo C-X-C

(CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico (CTLA4, CD152), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1), sialil Lewis x (CD15s), CD27, ectonucleosida trifosfato difosfohidrolasa 1 (ENTPD1; CD39), receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo C (PTPRC; CD45), molécula 1 de adhesión celular neural (NCAM1; CD56), selectina L (SELL; CD62L), subunidad integrina alfa E (ITGAE; CD103), receptor 7 de interleucina (IL7R; CD127), ligando CD40 (CD40LG; CD154), receptor de folato alfa (FOLR1), receptor de folato beta (FOLR2), repetición rica en leucina que contiene 32 (LRRC32; GARP), dedo 2 de zinc de la familia IKAROS (IKZF2; HELIOS), coestimulador de células T inducibles (ICOS; CD278), activador de linfocitos 3 (LAG3; CD223), factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1), receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2; CD366; TIM3), inmunorreceptor de célula T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), miembro 1B de la superfamilia del receptor de TNF (CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) o una combinación de estos.

[0090] Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR8 de reducción de Treg que pueden administrarse incluyen, pero no se limitan a, JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb), S-531011 (Shionogi), FPA157 (Five Prime Therapeutics), SRF-114 (Surface Oncology), HBM1022 (Harbor BioMed), IO-1 (Oncurious), y los anticuerpos descritos en WO2021163064, WO2020138489, y WO2021152186.

[0091] Los ejemplos de anticuerpos anti-CCR4 reductores de Treg que pueden administrarse incluyen mogamulizumab.

[0092] Inhibir, reducir o reprogramar células mieloides no estimuladoras en el microentorno tumoral puede mejorar las respuestas inmunitarias contra el cáncer (*ver p. ej.*, Binnewies *et al.*, *Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550; WO2016049641). Las dianas ilustrativas para agotar o reprogramar células mieloides no estimuladoras incluyen receptores desencadenantes expresados en células mieloides, TREM-1

(CD354, ident. del gen NCBI: 54210) e TREM-2 (ident. del gen del NCBI: 54209). En algunas modalidades, un anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con uno o más agentes de reducción o reprogramación de células mieloides, tales como un anticuerpo anti-TREM-1 (p. ej. PY159; los anticuerpos descritos en la patente núms. WO2019032624) o un anticuerpo anti-TREM-2 (p. ej., PY314; anticuerpos descritos en WO2019118513).

Agonistas o activadores de cúmulo de diferenciación

[0093] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con agentes dirigido a un marcador de grupo de diferenciación (CD). Los agentes dirigidos a marcador de CD ilustrativos que se pueden coadministrar incluyen, sin limitarse a, A6, AD-IL24, neratinib, tucatinib (ONT 380), mobocertinib (TAK-788), tesevatinib, trastuzumab (HERCEPTIN®), biosimilar de trastuzumab (HLX-02), margetuximab, BAT-8001, pertuzumab (Perjeta), pegfilgrastim, RG6264, zanidatamab (ZW25), cavatak, AIC-100, tagraxofusp (SL-401), vacuna de péptido de epítipo restringido de HLA-A2402/HLA-A0201, dasatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, mesilato de lenvatinib, ofranergen obadenovec, malato de cabozantinib, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, malato de sunitinib, derivados de pazopanib, AGX-73, rebastinib, NMS-088, clorhidrato de lucitanib, midostaurina, cediranib, dovitinib, sitravatinib, tivozanib, masitinib, regorafenib, dimesilato de olverembatinib (HQP-1351), cabozantinib, ponatinib, y L-malato de famitinib, CX-2029 (ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, asunercept (APG-101), APO-010, y compuestos descritos en WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386, WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480, WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, PCT/US2019/063091, WO19173692,

WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281,
 WO2018089628, WO2017096179, WO2018089628, WO2018195321,
 WO2020014643, WO2019160882, WO2018195321, WO200140307,
 WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253,
 WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399,
 WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669,
 WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347,
 WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170,
 WO2020068752, Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8; y Gariepy J., et al. 106th Annu
 Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5).

[0094] En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye inhibidores de moléculas pequeñas, tales como PBF-1662, BLZ-945, pemigatinib (INCB-054828), rogaratinib (BAY-1163877), AZD4547, roblitinib (FGF-401), clorhidrato de biquizartinib, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, avapritinib (BLU-285), ripretinib (DCC-2618), mesilato de imatinib, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, telatinib, vorolanib, GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, motixafortide (BL-8040), LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, mavorixafor (X4P-001-IO), plerixafor, CTX-5861, o REGN-5678 (PSMA/CD28).

[0095] En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede coadministrar incluye agonistas de moléculas pequeñas, tales como la subunidad gamma del receptor de interleucina 2, eltrombopag, rintatolimod, poli-ICLC (NSC-301463), Riboxxon, Apoxxim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, eftozanermin alfa (ABBV-621), E-6887, motolimod, resiquimod, selgantolimod (GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, cobitolimod, tilsotolimod, litenimod, MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, y PUL-042.

[0096] En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que puede coadministrarse incluye anticuerpos, tales como tafasitamab (MOR208; MorphoSys AG), inebilizumab (MEDI-551), obinutuzumab, IGN-002, biosimilar de rituximab (PF-05280586), varlilumab (CDX-1127), AFM-13 (CD16/CD30), AMG330, otlertuzumab (TRU-016), isatuximab, felzartamab (MOR-202), TAK-079, TAK573, daratumumab (DARZALEX®), TTX-030, selicrelumab (RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, mitazalimab (JNJ-64457107), lenziluma, alemtuzuma, emactuzumab, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab), PRS-343 (CD-137/Her2), AFM-13 (CD16/CD30), mafodotina de belantamab (GSK-2857916), AFM26 (BCMA/CD16A), simlukafusp alfa (RG7461), urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343 (CD-137/HER2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), ramucirumab, CDX-0158, CDX-0159 y FSI-174, relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, fianlimab (REGN-3767), INCAGN2385, encelimab (TSR-033), atipotuzumab, Brevarex (Mab-AR-20.5), MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, lirilumab (IPH-2102), lacutamab (IPH-4102), monalizumab, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6), yodo(131I) apamistamab (131I-BC8 (lomab-B)), MEDI0562 (tavolixizumab), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, denosumab, BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, pepinemab (VX-15), vopratelimab (JTX-2011), GSK3359609, cobolimab (TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390, y compuestos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628.

[0097] En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede administrar conjuntamente incluye tratamientos celulares, tales como CD19-ARTEMIS, TBI-1501, células CTL-119 huCART-19 T, I iso-cel, lisocabtagen maraleucel (JCAR-017), axicabtagen ciloleucel (KTE-C19, Yescarta®), axicabtagen ciloleucel (KTE-X19), US7741465, US6319494, UCART-19, tabelecleucel (EBV-CTL), T tisagenlecleucel-T (CTL019), células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, terapia con células CAR T armada de CD19/4-1BBL, C-CAR-011,

CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda de células B, Universidad Kebangsaan de Malasia), terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda/linfoma no Hodgkin, University Hospital Heidelberg), terapia con células CAR T anti-CD19 (expresión IL-6 silenciada, cáncer, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, células anti-CD19-STAR-T, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales (leucemia linfocítica crónica/linfomas de células B), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), Tn/mem que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, tisagenlecleucel-T, CART-19, tisagenlecleucel (CTL-019)), terapia con células CAR T anti-CD20 (linfoma no Hodgkin), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), WZTL-002 células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales, ICG-132 (CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38 dual, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, terapia con células T con inactivación de genes dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, terapia con células T con inactivación génica dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), AUTO-2, terapia con células T anti-BCMA CAR, Descartes-011, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01 (NKG2D LIGAND MODULATOR), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, anti-CD276 CART, y terapias descritas en WO2012079000 o WO2017049166.

Inhibidores de cúmulo de diferenciación 47 (CD47)

[0098] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de CD47

(IAP, MER6, OA3; ident. de gen del NCBI: 961). Los ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado o un agente bloqueador de CD47, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 y TTI-621. Los anticuerpos anti-CD47 ilustrativos adicionales incluyen CC-90002, magrolimab (Hu5F9-G4), AO-176 (Vx-1004), letaplimab (IBI-188) (letaplimab), lemozoparlimab (TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, o compuestos descritos en WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188, y WO2020009725. En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M, o SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154). En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es magrolimab.

[0099] En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD47, tal como IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF),

IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33), TG-1801 (NI-1701), o NI-1801.

Agentes que dirigen SIRP

[0100] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente dirigido a SIRP α (ident. del gen del NCBI: 140885; UniProt P78324). Los ejemplos de agentes dirigidos a SIRP incluyen inhibidores de SIRP, tales como AL-008, RRx-001 y CTX-5861, y anticuerpos anti-SIRP, tales como FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801 (SIRP α /PD-L1). Los agentes de uso dirigidos a SIRP α adicionales se describen, por ejemplo, en WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 y WO2020068752.

Agonistas de FLT3R

[0101] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de FLT3R. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con un ligando de FLT3. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administran con una proteína de fusión de FLT3L-Fc, *p. ej.*, como se describe en la patente núm. WO2020263830. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con GS-3583 o CDX-301. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o

la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con GS-3583.

Agonistas o activadores del miembro de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF)

[0102] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), *p. ej.*, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. del gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

[0103] Los anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI6469, MEDI6383, tavolixizumab (MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

[0104] Los anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

[0105] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

[0106] Los anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN-2373 y ADG-106.

[0107] En algunas modalidades, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF17 (BCMA) GSK-2857916.

[0108] Los anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y aquellos descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, *p. ej.*, en WO2017096179 y WO2018008628.

[0109] Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a miembros de la familia TNFRSF que pueden coadministrarse incluyen PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), plamotamab (XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), y IMM-0306 (CD47/CD20).

Acopladores biespecíficos de células T

[0110] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un acoplador de células T biespecífico (*p. ej.*, que no tiene un Fc) o un anticuerpo biespecífico anti-

CD3 (*p. ej.*, que tiene un Fc). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 o BiTE ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen duvortuxizumab (JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), AMG-160 (PSMA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (cadherinas/CD3), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819 (heme/CD3), JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), blinatumomab (CD19/CD3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), ERY974 (GPC3/CD3), GEMoab (CD3/PSCA), RG6026 (CD20/CD3), RG6194 (HER2/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123), JNJ-9383 (MGD-015), AMG-424 (CD38/CD3), tidutamab (XmAb-18087 (SSTR2/CD3)), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), tidutamab (XmAb-18087; SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), mosunetuzumab (RG-7828; CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/ErbB2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD3 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores biespecíficos de células T ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD3 y un antígeno asociado al tumor como se describe en la presente descripción, incluyen, *p. ej.*, CD19 (*p. ej.*, blinatumomab); CD33 (*p. ej.*, AMG330); CEA (*p. ej.*, MEDI-565); receptor huérfano 1 similar al receptor tirosina quinasa (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) 17 de mayo;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 03 de agosto de 2017;8(35):57964-57980); y EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 10 de septiembre de 2017;403:224-230).

Acopladores de células destructoras naturales (NK, por sus siglas en inglés) bi y triespecíficas

[0111] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con un acoplador de células NK biespecíficas (BiKE) o un acoplador de células NK triespecíficas (TriKE) (*p. ej.*, que no tiene un Fc) o anticuerpo biespecífico (*p. ej.*, que tiene un Fc) contra un receptor de activación de células NK, *p. ej.*, CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor similar a la lectina tipo C de células destructoras (NKp65, NKp80), receptor FcγR Fc (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (*p. ej.*, 2B4, SLAMF6 y SLAMF7), receptores similares a la inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD16 ilustrativos, BiKEs o TriKEs que pueden coadministrarse incluyen AFM26 (BCMA/CD16A) y AFM-13 (CD16/CD30). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al tumor como se describen en la presente descripción, que incluyen, *p. ej.*, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, gangliósido GD2, HER2/neu, HLA clase II y FOLR1. BiKE y TriKE se describen, *p. ej.*, en Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54.

Inhibidores del regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1)

[0112] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor del regulador de la apoptosis de MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; ident. de gen del NCBI: 4170). Los ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen tapotoclax (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037,

PRT-1419, GS-9716 y los descritos en WO2018183418, WO2016033486 y WO2017147410.

Inhibidores de SHP2

[0113] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; ident. de gen del NCBI: 5781). Los ejemplos de inhibidores de SHP2 incluyen TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, y los descritos en WO2018172984 y WO2017211303.

Inhibidores y degradadores de la quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1)

[0114] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno (MAP4K1, HPK1; ident. de gen del NCBI: 11184). Los ejemplos de inhibidores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1) incluyen, sin limitarse a, aquellos descritos en WO2020092621, WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018049152, WO2020092528, WO2016205942, WO2016090300, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152, y WO2016090300.

Inhibidores de quinasa que regula la señal de apoptosis (ASK)

[0115] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con un inhibidor de ASK, *p. ej.*, una proteína quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; ident. de gen del NCBI: 4217). Los ejemplos de

inhibidores de ASK1 incluyen los descritos en WO2011008709 (Gilead Sciences) y WO 2013112741 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (BTK)

[0116] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ident. de gen del NCBI: 695). Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 y TAS-5315.

Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés)

[0117] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; ident. de gen del NCBI: 983); quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); ident. de gen del NCBI: 1017); quinasa dependiente de ciclina 3 (CDK3; ident. de gen del NCBI: 1018); quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; ident. de gen del NCBI: 1019); quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; ident. de gen del NCBI: 1021); quinasa dependiente de ciclina 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; ident. de gen del NCBI: 1022), o quinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; ident. de gen del NCBI: 1025). Los inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y/o 9 incluyen abemaciclib, alvociclib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, samuraciclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, hidrato de simurosertib (TAK931) y TG-02.

Inhibidores del receptor con dominio de discoidina (DDR)

[0118] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se combinan con un inhibidor de la tirosina quinasa 1 del receptor del dominio de discoidina (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; ident. de gen del NCBI: 780); y/o receptor tirosina quinasa 2 con dominio de discoidina (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; ident. de gen del NCBI: 4921). Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen dasatinib y los descritos en WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos

[0119] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un conjugado de ligando de ligasa de E3. Tales conjugados tienen una entidad de unión a la proteína diana y una entidad de unión a la ligasa E3 (*p. ej.*, un inhibidor de la proteína de apoptosis (IAP) (*p. ej.*, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce y sobreviviente) una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 Von Hippel-Lindau (VHL), una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 cereblon, una entidad de unión a la ubiquitina ligasa E3 de homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2, por sus siglas en inglés), y puede usarse para promover o aumentar la degradación de las proteínas diana, *p. ej.*, a través de la vía de la ubiquitina. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína descrita en la presente descripción, y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 diana comprenden una entidad de direccionamiento o de unión que se dirige o se une a una proteína seleccionada del protooncogén B Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127,

RNF56; ident. de gen del NCBI: 868) y subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A; ident. de gen del NCBI: 3091). En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden un inhibidor de quinasa (*p. ej.*, un inhibidor de quinasa de moléculas pequeñas, *p. ej.*, de BTK y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. Ver, *p. ej.*, WO2018098280. En algunas modalidades, los conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos comprenden una entidad de unión dirigida o unida a la quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) (IRAK-4); fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF, por sus siglas en inglés, tal como c-RAF, A-RAF y/o B-RAF), c-Met/p38, o una proteína BRD; y un ligando de ligasa E3 o entidad de unión. Ver, *p. ej.*, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701. Los conjugados de ligando de ligasa E3 diana adicionales que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.*, en WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 y WO2018144649.

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

[0120] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una histona desacetilasa, *p. ej.*, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ident. del gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen abexinostat, ATY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, prácticamente inostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat, y entinostat.

Inhibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

[0121] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de

indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen BLV-0801, epacadostat, linrodostat (F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 y LY-3381916.

Inhibidores de quinasa de Janus (JAK)

[0122] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de quinasa de Janus 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; ident. de gen del NCBI: 3716); quinasa de Janus 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; ident. de gen del NCBI: 3717); y/o quinasa de Janus 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; ident. de gen del NCBI: 3718). Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), maleato de ilginatinib (NS-018), pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793, y XL019.

Inhibidores de la proteína similar a la lisil oxidasa (LOXL)

[0123] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una proteína LOXL1, *p. ej.*, (ident. del gen del NCBI; 4016), LOXL2 (ident. del gen del NCBI: 4017), LOXL3 (ident. del gen del NCBI: 84695), LOXL4 (ident. del gen del NCBI: 84171) y/o LOX (ident. del gen del NCBI: 4015). Los ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen los anticuerpos descritos en WO 2009017833 (Arresto Biosciences), WO 2009035791 (Arresto Biosciences) y WO 2011097513 (Gilead Biologics).

Inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP)

[0124] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una metalopeptidasa de matriz (MMP), *p. ej.*, un inhibidor de MMP1 (ident. del gen del NCBI: 4312), MMP2 (ident. del gen del NCBI: 4313), MMP3 (ident. del gen del NCBI: 4314), MMP7 (ident. del gen del NCBI: 4316), MMP8 (ident. del gen del NCBI: 4317), MMP9 (ident. del gen del NCBI: 4318); MMP10 (ident. del gen del NCBI: 4319); MMP11 (ident. del gen del NCBI: 4320); MMP12 (ident. del gen del NCBI: 4321), MMP13 (ident. del gen del NCBI: 4322), MMP14 (ident. del gen del NCBI: 4323), MMP15 (ident. del gen del NCBI: 4324), MMP16 (ident. del gen del NCBI: 4325), MMP17 (ident. del gen del NCBI: 4326), MMP19 (ident. del gen del NCBI: 4327), MMP20 (ident. del gen del NCBI: 9313), MMP21 (ident. del gen del NCBI: 118856), MMP24 (ident. del gen del NCBI: 10893), MMP25 (ident. del gen del NCBI: 64386), MMP26 (ident. del gen del NCBI: 56547), MMP27 (ident. del gen del NCBI: 64066) y/o MMP28 (ident. del gen del NCBI: 79148). Los ejemplos de inhibidores de MMP9 incluyen marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en WO 2012027721 (Gilead Biologics).

Inhibidores de vía de RAS y RAS

[0125] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; *también conocido como*, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; ident. de gen del NCBI: 3845); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; *también conocido como*, NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; ident. de gen del NCBI: 4893) o protooncogén HRAS, GTPasa (HRAS; *también conocido como*, CTLO; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; ident. de gen del NCBI: 3265). Los inhibidores de Ras pueden inhibir Ras en ya sea el nivel del polinucleótido (*p. ej.*, inhibidor transcripcional) o del polipéptido (*p. ej.*, inhibidor

enzimático de GTPasa). En algunas modalidades, los inhibidores dirigen una o más proteínas en la vía Ras, *p. ej.*, inhiben uno o más de EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT y mTOR. Los inhibidores de K-Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen sotorasib (AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1 (G12C), adagrasib (MRTX-849), ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), Compuesto 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y K-Ras(G12D)-péptidos inhibitorios selectivos, que incluyen KRpep-2 y KRpep-2d. Los inhibidores de ARNm de *KRAS* ilustrativos incluyen el adaptador anti-KRAS U1, AZD-4785, siG12D-LODER™ y exosomas siG12D. Los inhibidores de MEK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen binimetinib, cobimetinib, PD-0325901, pimasertib, RG-7304, selumetinib, trametinib, y los descritos más abajo y en la presente descripción. Los inhibidores de dímero Raf ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 y TAK-580. Los inhibidores de ERK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen LHT-462, LY-3214996, MK-8353, ravoxertinib y ulixertinib. Los inhibidores de GTPasa Ras ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen rigosertib. Los inhibidores de PI3K ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen idelalisib (Zydelig®), alpelisib, buparlisib, pictilisib, inavolisib (RG6114), ASN-003. Los inhibidores de AKT ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen capivasertib y GSK2141795. Los inhibidores de PI3K/mTOR ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen dactolisib, omipalisib, voxtalisib, gedatolisib, GSK2141795, GSK-2126458, inavolisib (RG6114), sapanisertib, ME-344, sirolimus (formulación nanoamorfa oral, cáncer), racemetirosina (TYME-88 (mTOR/citocromo P450 3A4)), temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, onatasertib (CC-223), SF-1126, y PQR-309 (bimiralisib). En algunas modalidades, los cánceres inducidos por Ras (*p. ej.*, NSCLC) que tienen mutaciones de CDKN2A pueden inhibirse mediante la coadministración del inhibidor de MEK selumetinib y el inhibidor de CDK4/6 palbociclib. Ver, *p. ej.*, Zhou, et al. *Cancer Lett.* 2017 Nov 1;408:130-137. También, K-RAS y N-

RAS mutantes pueden reducirse mediante el inhibidor de ERBB1/2/4 irreversible neratinib. Ver, *p. ej.*, Booth, et al. *Cancer Biol Ther.* 2018 Feb 1;19(2):132-137.

Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)

[0126] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la quinasa de proteína quinasa activada por mitogén 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; ident. de gen del NCBI: 5609). Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003 y refametinib.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0127] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de una subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, *p. ej.*, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3- subunidad alfa de quinasa catalítica (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-alfa, p110-alfa; ident. de gen del NCBI: 5290); subunidad beta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; ident. de gen del NCBI: 5291); subunidad gamma catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K gamma, PIK3, p110 gamma, p120-PI3K; ident. del gen: 5494); y/o subunidad delta catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, ident. del gen del NCBI: 5293). En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K. Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY

80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, wortmanina, ZSTK474, y los compuestos descritos en WO2005113556 (ICOS), WO2013/052699 (Gilead Calistoga), WO2013116562 (Gilead Calistoga), WO2014100765 (Gilead Calistoga), WO2014100767 (Gilead Calistoga) y WO2014201409 (Gilead Sciences).

Inhibidores de tirosina quinasa del bazo (SYK)

[0128] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa asociada a bazo (SYK, p72-Syk, ident. del gen del NCBI: 6850). Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamarinib (R406), gusacitinib (ASN-002), y los descritos en US8450321 (Gilead Connecticut) y US20150175616.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

[0129] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), *p. ej.*, un agonista de TLR1 (ident. del gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099), TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse

incluyen DS-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014056953 (Janssen), WO2014076221 (Janssen), WO2014128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Un agonista de TLR7/TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262. Los agonistas de TLR8 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas de TLR9 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703),

CYT-003, CYT-003-QbG10 y PUL-042. Los ejemplos del agonista de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

Inhibidores de tirosina-quinasa (TKI)

[0130] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a receptores para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de TKI incluyen, sin limitación, afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, famitinib L-malato, (MAC-4), tivoanib, TH-4000 y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR). Los agentes que dirigen EGFR ilustrativos incluyen neratinib, tucatinib (ONT-380), tesevatinib, mobocertinib (TAK-788), DZD-9008, varlitinib, abivertinib (ACEA-0010), EGF816 (nazartinib), olmutinib (BI-1482694), osimertinib (AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), lifirafenib (BGB-283), vectibix, lazertinib (LECLAZA®), y compuestos descritos en Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-137. Los anticuerpos dirigidos a EGFR incluyen, sin limitación, modotuximab, cetuximab sarotalocan (RM-1929), seribantumab, necitumumab, depatuxizumab mafodotina (ABT-414), tomuzotuximab, depatuxizumab (ABT-806) y cetuximab.

Agentes quimioterapéuticos

[0131] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente quimioterapéutico o agente antineoplásico.

[0132] Como se usa en la presente descripción, el término “agente quimioterapéutico” o “quimioterapéutico” (o “quimioterapia” en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) significa abarcar cualquier compuesto químico no proteico (*p. ej.*, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodepa, carbocuna, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas, *p. ej.*, bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, que incluye topotecán de análogo sintético; briostatina, callistatina; CC-1065, que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, que incluye los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enodinos (*p. ej.*, caliqueamicina, especialmente, caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phi1), dinemicina que incluye dinemicina A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enedinos de cromoproteína relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrninomicina, carzinofilina,

cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-C=O-L-norleucina, dC=Orubicina (que incluye morfolino-dC=Orubicina, cianomorfolino-dC=Orubicina, 2-pirrolino-dC=Orubicina y deoxidC=Orubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como cladribina, pentostatina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; reforzadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como radio-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; sabizabulina (Veru-111); análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triazicuona; 2,2',2''-triclortriemetilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina;

mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino); FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán); FOLFOXIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán), FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores. Tales agentes pueden conjugarse sobre un anticuerpo o cualquier agente dirigido descrito en la presente descripción para crear un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) o conjugado de fármacos dirigidos.

Agentes antihormonales

[0133] También en la definición de “agente quimioterapéutico” se incluyen los agentes antihormonales tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés), inhibidores de la enzima aromatasa, antiandrógenos y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores.

[0134] Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen tamoxifeno (que incluye NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

[0135] Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas adrenales. Los ejemplos incluyen 4(5)-imidazoles,

aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®).

[0136] Los ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204, enobosarm (GTX-024), darolutamida e IONIS-AR-2.5Rx (antisentido).

[0137] Un antagonista del receptor de progesterona ilustrativo incluye onapristona. Los agentes dirigidos de progesterona adicionales incluyen TRI-CYCLEN LO (noretindrona + etinil estradiol), etinilestradiol normativo (Tri-Cyclen) y levonorgestel.

Agentes antiangiogénicos

[0138] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos que pueden coadministrarse incluyen ácido retinoide y derivados de este, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramin, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor 4 plaquetario, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparados de las caparazones de cangrejo de las nieves), complejo de péptidoglicanos polisacáridos sulfatados (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz que incluyen análogos de prolina tales como ácido l-azetidina-2-carboxílico (LACA, por sus siglas en inglés), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, α,α' -dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3 h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor de metaloproteinasa-3 de pollo

(ChIMP-3), quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina, fumagilina, tiomalato de sodio de oro, d-penicilamina, beta-1-anticolagenasa en suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o “CCA”, talidomida, esteroide angiostático, carboxi aminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasa tal como BB-94, inhibidores de S100A9 tal como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénesis incluyen anticuerpos, preferentemente, anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF, y Ang-1/Ang-2. Los ejemplos de anticuerpos anti-VEGFA que pueden coadministrarse incluyen bevacizumab, vucacizumab, faricimab, dilpacimab (ABT-165; DLL4/VEGF), o navicixizumab (OMP-305B83; DLL4/VEGF).

Agentes antifibróticos

[0139] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antifibrótico. Los agentes antifibróticos que pueden coadministrarse incluyen los compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN, por sus siglas en inglés), así como los compuestos descritos en US4965288 relacionada con inhibidores de lisil oxidasa y sus usos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el depósito anormal de colágeno y US4997854 relacionada con compuestos que inhiben la LOX para el tratamiento de varios estados fibróticos patológicos, que se incorporan en la presente descripción como referencia. Los inhibidores ilustrativos adicionales se describen en US4943593 relacionada con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro-, o bromo-alilamina, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 relacionadas con 2-(1-naftiloximemil)-3-fluoroalilamina, y US 20040248871, que se incorporan en la presente descripción como referencia.

[0140] Los agentes antifibróticos ilustrativos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas

y, con mayor particularidad, los que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, tal como las siguientes aminas primarias: emilenamamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; semicarbazida y derivados de urea; aminonitrilos tales como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteína lactona.

[0141] Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran las células. Los compuestos ilustrativos incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos de lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente D-penicilamina, y sus análogos tales como 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)ácido butanoico, sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato y sodio-4-mercaptobutanosulfinato trihidrato.

Agentes antiinflamatorios

[0142] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios ilustrativos incluyen, sin limitarse a, inhibidores de una o más arginasa (ARG1 (ident. del gen del NCBI: 383), ARG2 (ident. del gen del NCBI: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (ident. de NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI: 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI: 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11 (ident. del gen del NCBI: 770), CA12 (ident. del

gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14 (ident. del gen del NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1 COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ident. de gen del NCBI: 240), epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) y/o proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326). En algunas modalidades, el inhibidor es un inhibidor dual, *p. ej.*, un inhibidor dual de COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

[0143] Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ident. de gen del NCBI: 5742) que pueden coadministrarse incluyen mofezolac, GLY-230 y TRK-700.

[0144] Los ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ident. de gen del NCBI: 5743) que pueden coadministrarse incluyen diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, AP-101, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, DRGT-46, AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafen, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, NS-398, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib y zaltoprofeno. Los ejemplos de inhibidores duales de COX1/COX2 que pueden coadministrarse incluyen HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenac sódico, ATB-346, HP-5000. Los ejemplos de inhibidores duales de COX-2/anhidrasa carbónica (CA) que pueden coadministrarse incluyen polmacoxib e imrecoxib.

[0145] Los ejemplos de inhibidores de fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGE; ident. del gen: 9536) que pueden coadministrarse incluyen LY3023703, GRC 27864, y los compuestos descritos en WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589,

WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987 y WO2008071173. Se ha descubierto además que la metformina reprime el eje COX2/PGE2/STAT3 y puede coadministrarse. Ver, *p. ej.*, Tong, *et al. Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; y Liu, *et al. Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46.

[0146] Los ejemplos de inhibidores de anhidrasa carbónica (*p. ej.*, uno o más de CA1 (ident. del gen del NCBI: 759), CA2 (ident. de NCBI: 760), CA3 (ident. del gen del NCBI: 761), CA4 (ident. del gen del NCBI: 762), CA5A (ident. del gen del NCBI: 763), CA5B (ident. del gen del NCBI: 11238), CA6 (ident. del gen del NCBI: 765), CA7 (ident. del gen del NCBI: 766), CA8 (ident. del gen del NCBI: 767), CA9 (ident. del gen del NCBI: 768), CA10 (ident. del gen del NCBI: 56934), CA11 (ident. del gen del NCBI: 770), CA12 (ident. del gen del NCBI: 771), CA13 (ident. del gen del NCBI: 377677), CA14 (ident. del gen del NCBI: 23632)) que pueden coadministrarse incluyen acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, zonisamida, brinzolamida y diclorfenamida. Un inhibidor dual de COX-2/CA1/CA2 que puede coadministrarse incluye CG100649.

[0147] Los ejemplos de inhibidores de araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ident. de gen del NCBI: 240) que pueden coadministrarse incluyen meclofenamato sódico, zileuton.

[0148] Los ejemplos de inhibidores de epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ident. de gen del NCBI: 2053) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2015148954. Los inhibidores duales de COX-2/SEH

que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2012082647. Los inhibidores duales de SEH y amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; ident. de gen del NCBI: 2166) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en WO2017160861.

[0149] Los ejemplos de inhibidores de la proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, locus de progresión tumoral 2, TPL2; ident. de gen del NCBI: 1326) que pueden coadministrarse incluyen GS-4875, GS-5290, BHM-078 y los descritos en WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al.*, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al.* *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; y Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61.

Agentes de oxigenación tumoral

[0150] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente que promueve o aumenta la oxigenación o reoxigenación del tumor, o previene o reduce la hipoxia del tumor. Los agentes ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, *p. ej.*, inhibidores del factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), tales como PT-2977, PT-2385; inhibidores de VEGF, tales como bevasizumab, IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab, LYN-00101, ABT-165; y/o una proteína portadora de oxígeno (*p. ej.*, un hemo-óxido nítrico y/o proteína de unión al oxígeno (HNOX, por sus siglas en inglés)), tal como las proteínas OMX-302 y HNOX descritas en WO2007137767, WO2007139791, WO2014107171 y WO2016149562.

Agentes inmunoterapéuticos

[0151] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un agente inmunoterapéutico. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un

anticuerpo. Los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen abagovomab, AB308, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, atezolizumab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, camidanlumab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, domvanalimab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ubilituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, zimberelimab y 3F8. El rituximab puede usarse para tratar cánceres de células B indolentes, que incluyen linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de rituximab y agentes quimioterapéuticos es especialmente efectiva.

[0152] Los anticuerpos terapéuticos ilustrativos pueden etiquetarse o combinarse además con una partícula de radioisótopo tal como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

[0153] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos dirigidos a las proteínas o antígenos enumerados anteriormente y en la presente descripción. Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen gemtuzumab, brentuximab, belantamab (*p. ej.*, belantamab mafodotin), camidanlumab (*p. ej.*, camidanlumab tesirina), trastuzumab (*p. ej.*, trastuzumab deruxtecan; trasuzumab emtansina), inotuzumab, glembatumumab, anetumab, mirvetuximab (*p. ej.*, mirvetuximab soravtansina), depatuxizumab, vadastuximab, labetuzumab, ladiratuzumab (*p. ej.*, ladiratuzumab vedotin), loncastuximab (*p. ej.*, loncastuximab tesirina), sacituzumab (*p. ej.*, sacituzumab govitecán), datopotamab (*p. ej.*, datopotamab deruxtecán; DS-1062; Dato-DXd), patritumab (*p. ej.*, patritumab deruxtecán), lifastuzumab, indusatumab, polatuzumab (*p. ej.*, polatuzumab vedotin), pinatuzumab, coltuximab, upifitamab (*p. ej.*, upifitamab rilsodotin), indatuximab, milatuzumab, rovalpituzumab (*p. ej.*, rovalpituzumab tesirina), enfortumab (*p. ej.*, enfortumab vedotin), tisotumab (*p. ej.*, tisotumab vedotin), tusamitamab (*p. ej.*, tusamitamab ravtansina), disitamab (*p. ej.*, disitamab vedotin), telisotuzumab vedotin (ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN151, IMGN529, IMGN632, IMGN853, IMGC936, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 y IMMU-140. Los ADC que pueden coadministrarse se describen, *p. ej.*, en Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035 y en de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

[0154] Los agentes terapéuticos ilustrativos (*p. ej.*, agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen, sin limitarse a, monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una caliqueamicina, ansamitocina, maitansina o un análogo de estas (*p. ej.*, mertansina/emtansina (DM1), raptansina/soraptansina (DM4)), una antraciclina (*p. ej.*, dC=Orubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina), agente reticulante de ADN de pirrolobenzodiazepina (PBD, por sus siglas en inglés) SC-DR002 (D6,5), duocarmicina, inhibidores de microtúbulos (MTI) (*p. ej.*, un taxano, un alcaloide vinca, una epotilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o dímero de esta, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), y otros agentes anticancerosos o antineoplásicos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el agente terapéutico conjugado con el anticuerpo conjugado con fármacos es un inhibidor de topoisomerasa I (*p. ej.*, un análogo de camptotecina, tal como irinotecán o su metabolito activo SN38). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos (*p. ej.*, los agentes anticancerosos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de estos, o miméticos de anticuerpos incluyen un inhibidor de punto de regulación inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de regulación inmunitario conjugado es un inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 (PDL1, PD-L1), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1) o CTLA4. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña conjugado de CTLA4 comprende BPI-002.

[0155] En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un transductor de señal de calcio asociado a tumor dirigido a un anticuerpo 2 (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; ident. de gen del NCBI: 4070). Los anticuerpos anti-TROP-2 ilustrativos incluyen, sin limitación, TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), datopotamab

deruxtecan (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), sacituzumab govitecan (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), anti-TROP-2a (Oncoxx), anti-TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx), conjugado de anticuerpos anti-Trop2-SN38 humanizados (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), conjugado de anticuerpo-CLB-SN-38 anti-Trop2 (Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Nanjing Medical University (NMU)), 90Y-DTPA-AF650 (Peking University First Hospital), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (University of Wisconsin-Madison), anticuerpo anti-Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech) y los descritos en WO2020016662 (Abmart), WO2020249063 (Bio-Thera Solutions), US20190048095 (Bio-Thera Solutions), WO2013077458 (LivTech/Chiome), EP20110783675 (Chiome), WO2015098099 (Daiichi Sankyo), WO2017002776 (Daiichi Sankyo), WO2020130125 (Daiichi Sankyo), WO2020240467 (Daiichi Sankyo), US2021093730 (Daiichi Sankyo), US9850312 (Daiichi Sankyo), CN112321715 (Biosion), US2006193865 (Immunomedics/Gilead), WO2011068845 (Immunomedics/Gilead), US2016296633 (Immunomedics/Gilead), US2017021017 (Immunomedics/Gilead), US2017209594 (Immunomedics/Gilead), US2017274093 (Immunomedics/Gilead), US2018110772 (Immunomedics/Gilead), US2018185351 (Immunomedics/Gilead), US2018271992 (Immunomedics/Gilead), WO2018217227 (Immunomedics/Gilead), US2019248917 (Immunomedics/Gilead), CN111534585 (Immunomedics/Gilead), US2021093730 (Immunomedics/Gilead), US2021069343 (Immunomedics/Gilead), US8435539 (Immunomedics/Gilead), US8435529 (Immunomedics/Gilead), US9492566 (Immunomedics/Gilead), WO2003074566 (Gilead), WO2020257648

(Gilead), US2013039861 (Gilead), WO2014163684 (Gilead), US9427464 (LivTech/Chiome), US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946 (Pfizer), WO2007095749 (Roche) y WO2020094670 (SynAffix). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 se selecciona de hRS7, Trop-2-XPAT y BAT-8003. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-Trop-2 es hRS7. En algunas modalidades, hRS7 es como se describe en las patentes de los EE. UU. núms. 7.238.785; 7.517.964 y 8.084.583, que se incorporan en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo anti-Trop-2 y un agente anticanceroso unidos por un enlazador. En algunas modalidades, el enlazador incluye los enlazadores descritos en USPN 7.999.083. En algunas modalidades, el enlazador es CL2A. En algunas modalidades, la entidad de fármaco de conjugado anticuerpo-fármaco es un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona de dC=Orubicina (DOX), epirubicina, morfolino-dC=Orubicina (morfolino-DOX), cianomorfolino-dC=Orubicina (cianomorfolino-DOX), 2-pirrolino-dC=Orubicina (2-PDOX), CPT, 10-hidroxi camptotecina, SN-38, topotecán, lurtotecán, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, taxanos, geldanamicina, ansamicinas y epotilonas. En algunas modalidades, la entidad quimioterapéutica es SN-38. En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con sacituzumab govitecan.

[0156] En algunas modalidades, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un anticuerpo dirigido a la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1; CD66a; ident. de gen del NCBI: 634). En algunas modalidades, el anticuerpo CEACAM1 es hMN-14 (p. ej., como se describe en WO1996011013). En algunas modalidades, el CEACAM1-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-CEACAM-1-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con el CEACAM1-ADC IMU-130.

[0157] En algunas modalidades, los ADC que se pueden coadministrar incluyen un anticuerpo dirigido al receptor de superficie celular MHC de clase II codificado por el complejo antígeno leucocitario humano (HLA-DR). En algunas modalidades, el anticuerpo de HLA-DR es hL243 (p. ej., como se describe en WO2006094192). En algunas modalidades, el HLA-DR-ADC es como se describe en WO2010093395 (anti-HLA-DR-CL2A-SN38). En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con el HLA-DR-ADC IMMU-140.

Terapia genética y terapia celular contra el cáncer

[0158] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con un terapia genética y terapia celular contra el cáncer. Las terapias génicas y las terapias celulares para cáncer incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para destruir directamente las células cancerosas; que incluyen la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmune del paciente para potenciar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmune del paciente (células T o células destructoras naturales) para destruir las células cancerosas, o encontrar y destruir las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la respuesta inmunitaria endógena contra el cáncer.

Terapias celulares

[0159] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en la presente descripción se administra con una o más terapias celulares. Las terapias celulares ilustrativas incluyen, sin limitación, la coadministración de uno o más de una población de células destructoras naturales

(NK), células NK-T, células T, células destructoras inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y/o células dendríticas (DC). En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células T, *p. ej.*, coadministrar una población de células T de TCR alfa/beta, células T de TCR gamma/delta, células T reguladoras (Treg) y/o células T TRuC™. En algunas modalidades, la terapia celular implica una terapia con células NK, *p. ej.*, coadministrar células NK-92. Según sea adecuado, una terapia celular puede implicar la coadministración de células que son autólogas, singénicas o alogénicas al sujeto.

[0160] En algunas modalidades, la terapia celular implica coadministrar células que comprenden receptores de antígenos quiméricos (CAR). En tales terapias, una población de células efectoras inmunitarias se diseñó genéticamente para expresar un CAR, en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno tumoral. En las terapias de células T, los receptores de células T (TCR) se diseñan genéticamente para dirigirse a péptidos derivados de tumores presentados en la superficie de células tumorales.

[0161] Con respecto a la estructura de un CAR, en algunas modalidades, el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización. En algunas modalidades, el dominio intracelular comprende un dominio primario de señalización, un dominio coestimulador o tanto un dominio primario de señalización como un dominio coestimulador. En algunas modalidades, el dominio primario de señalización comprende un dominio funcional de señalización de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc épsilon RIb), CD79a, CD79b, Fc gamma RIla, DAP10 y DAP12.

[0162] En algunas modalidades, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste

en CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8 alfa, CD8 beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (ident. del gen de NCB: 909), CD1B (ident. del gen del NCBI: 910), CD1C (ident. del gen del NCBI: 911), CD1D (ident. del gen del NCBI: 912), CD1E (ident. de gen del NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

[0163] En algunas modalidades, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TÁCTIL), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (NK1, NK28, BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D y NKG2C.

[0164] En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno de TCR o CAR o el agente inmunoterapéutico descrito en la presente descripción (*p. ej.*,

anticuerpo monoespecífico o multiespecífico o fragmento de unión al antígeno de este o mimético del anticuerpo) se une a un antígeno asociado al tumor (TAA). En algunas modalidades, el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado como subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; receptor del factor de crecimiento epidérmico, variante III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (α NeuSAc(2-8) α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); gangliósido GM3 (α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGlcp(1-1)Cer); miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAcu-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor 1 huérfano similar al receptor tirosina quinasa (RORI); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); proteasa serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); antígeno Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4); CD20; delta tipo 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor de proteína tirosina quinasa, ERBB2 (Her2/neu); mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM, por sus siglas en inglés); prostasa; fosfatasa de ácido prostático (PAP, por sus siglas en inglés); factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP, por sus siglas en inglés); receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosoma, macropain), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión de oncogén que

consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR, por sus siglas en inglés) y homólogo 1 del oncogén viral de leucemia murina Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); fucosilo GM1; molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMWMAA, por sus siglas en inglés); gangliósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); antígeno seis epitelial transmembrana de la próstata I (STEAP1, por sus siglas en inglés); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimuladora de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); miembro D del grupo 5 clase C del receptor acoplado a la proteína G (GPRCSD, con sus siglas en inglés); marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); ácido polisiálico; placenta específica 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); complejo de antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfatorio 51E2 (ORS IE2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); proteína de tumor de Wilms (WT1); antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); familia de antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno de melanoma cáncer de testículo 1 (MADCT-1); antígeno de melanoma cáncer de testículo 2 (MAD-CT-2); antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53 (p53); p53 mutante; prostetina; survivina; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata 1 (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); mutante (Ras) de

sarcoma de rata; transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); ERG (gen de fusión de ETS de proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógeno; ciclina B1;homólogo derivado de neuroblastoma del oncogén de mielocitomatosis aviar viral v-myc (MYCN); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); citocromo P450 1B1(CYP 1B1); (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos) similar a factor de unión a CCCTC (proteína con dedo de zinc), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a la proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI); ubicuo renal 2 (RU2); legumain; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIRI); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); módulo similar al EGF que contiene el receptor de la hormona similar a la mucina tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); glipicano-3 (GPC3); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); y polipéptido similar a inmunoglobulina lambda 1 (IGLL1). En algunas modalidades, la diana es un epítipo del antígeno asociado al tumor presentado en un MHC.

[0165] En algunas modalidades, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17,

BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, fibronectina ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína gp120 de envoltura del VIH-1, glicoproteína gp41 de envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1 R, IL-11Ralpha, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, Ia, li, L1-CAM, molécula de adhesión celular L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, un receptor acoplado a la proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula exógena de unión al cognado (ExoCBM), producto oncogénico, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrina B2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógenos, receptor de acetilcolina fetal e, proteína de unión al folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado al melanoma, mesotelina, homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico de próstata, tEGFR, tenascina, P2-microglobulina, receptor Fc tipo 5 (FcRL5).

[0166] En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno se une a un epítipo de un antígeno diana o asociado al tumor (TAA) presentado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En algunas modalidades, el TAA es un antígeno de cáncer de testículo. En algunas modalidades, el antígeno de cáncer testicular se selecciona del grupo que consiste en proteína de unión a la acrosina (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; ident. de gen del NCBI: 84519), fetoproteína alfa (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; ident. de gen del NCBI: 174); proteína

4 de anclaje a la quinasa A (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; ident. de gen del NCBI: 8852), dominio AAA de la familia ATPasa que contiene 2 (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; ident. de gen del NCBI: 29028), supercántigo de cinetocoro 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; ident. de gen del NCBI: 57082), proteína centrosomal 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; ident. de gen del NCBI: 55165), antígeno de cáncer testicular 1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 246100), antígeno de cáncer testicular 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; ident. de gen del NCBI: 1485), antígeno de cáncer testicular 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; ident. de gen del NCBI: 30848), similar al factor de unión a CCCTC (CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; ident. de gen del NCBI: 140690), catenina alfa 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; ident. de gen del NCBI: 1496), antígeno de cáncer testicular 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; ident. de gen del NCBI: 203413), ciclina A1 (CCNA1; CT146; ident. de gen del NCBI: 8900), helicasa de caja DEAD 43 (DDX43; CT13, HAGE; ident. de gen del NCBI: 55510), pluripotencia de desarrollo asociada 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; ident. de gen del NCBI: 151871), testículo fetal y adulto expresado 1 (FATE1; CT43, FATE; ident. de gen del NCBI: 89885), FMR1 vecino (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; ident. de gen del NCBI: 158521), HORMA que contiene dominio 1 (HORMAD1; CT46, NOHMA; ident. de gen del NCBI: 84072), proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; ident. de gen del NCBI: 10643), proteína de cremallera de leucina 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; ident. de gen del NCBI: 51213), miembro K de la familia del antígeno de linfocito 6 (LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; ident. de gen del NCBI: 54742), silenciador de transposones espermatoogénicos maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; ident. de gen del NCBI: 84944), miembro A1 de la familia MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; ident. de gen del NCBI: 4100); miembro A3 de la

familia MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; ident. de gen del NCBI: 4102); miembro A4 de la familia MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; ident. de gen del NCBI: 4103); miembro A11 de la familia MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; ident. de gen del NCBI: 4110); miembro C1 de la familia MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; ident. de gen del NCBI: 9947); miembro C2 de la familia MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; ident. de gen del NCBI: 51438); miembro D1 de la familia MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; ident. de gen del NCBI: 9500); miembro D2 de la familia MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; ident. de gen del NCBI: 10916), miembro 20B de la familia de quinesinas (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; ident. de gen del NCBI: 9585), componente NUF2 del complejo de cinetocoro NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; ident. de gen del NCBI: 83540), factor 2 de exportación nuclear de ARN (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; ident. de gen del NCBI: 56001), represor que contiene el dominio PAS 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; ident. de gen del NCBI: 139135), quinasa de unión a PDZ (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; ident. de gen del NCBI: 55872), silenciamiento génico mediado por ARN similar a piwi 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; ident. de gen del NCBI: 55124), antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; ident. de gen del NCBI: 23532), antígeno 9 asociado con esperma (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; ident. de gen del NCBI: 9043), (SPANXA1miembro A1 de la familia de la proteína de esperma asociada con el núcleo enlazado a X; CT11,1, CT11,3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; ident. de gen del NCBI: 30014), miembro A2 de la familia SPANX (SPANXA2; CT11,1, CT11,3, ESPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; ident. de gen del NCBI: 728712), miembro C de la familia SPANX (SPANXC; CT11,3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; ident. de gen del NCBI: 64663), miembro D de la familia SPANX (SPANXD; CT11,3, CT11,4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16,1; ident. de gen del NCBI: 64648), miembro 1 de la familia SSX (SSX1; CT5,1, SSRC;

ident. de gen del NCBI: 6756), miembro 2 de la familia SSX (SSX2; CT5,2, CT5,2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; ident. de gen del NCBI: 6757), proteína 3 del complejo sinaptonémico (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; ident. de gen del NCBI: 50511), factor formador de puente intercelular 14 expresado de testículo (TEX14; CT113, SPGF23; ident. de gen del NCBI: 56155), miembro 3 de la familia Dp del factor de transcripción (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; ident. de gen del NCBI: 51270), serina proteasa 50 (PRSS50; CT20, TSP50; ident. de gen del NCBI: 29122), proteína quinasa TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; ident. de gen del NCBI: 7272) y proteína con dedo de zinc 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; ident. de gen del NCBI: 7718). Los receptores de células T (TCR) y los anticuerpos similares a TCR que se unen a un epítipo de un antígeno de testículo con cáncer presentado en una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se conocen en la técnica y pueden usarse en los heterodímeros descritos en la presente descripción. Los antígenos del testículo con cáncer asociados con neoplasia se resumen, *p. ej.*, en Gibbs, *et al. Trends Cancer*, octubre 2018;4(10):701-712 y el sitio web de la base de datos CT en cta.lncc.br/index.php. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de NY-ESO-1 presentados en un MHC se describen, *p. ej.*, en Stewart-Jones, *et al., Proc Natl Acad Sci USA*. 07 de abril de 2009;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 y WO2020086647. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de PRAME presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 y WO2019109821. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de una variante de MAGE presentada en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006,

WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 y WO2019204683. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de alfa fetoproteína (AFP) presentada en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2015011450. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de SSX2 presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2020063488. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de KK-LC-1 (CT83) presentado en un MHC se describen, *p. ej.*, en WO2017189254.

[0167] Los ejemplos de terapias celulares incluyen: algenpantucel-L, sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel de US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células destructoras naturales alogénicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835, imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratada con FT-1050, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas lentivirales, células CART-22, células CAR T EGFRt/19-28z/4-1BBL, célula T 4H11-28z/fIL-12/EFGRt autóloga, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 y CSG-005.

[0168] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales coadministrados pueden clasificarse por su mecanismo de acción, *p. ej.*, en los siguientes grupos:

- agentes dirigidos a adenosina deaminasa, tales como pentostatina o cladribina;
- agentes dirigidos a ATM, tal como AZD1390;
- agentes dirigidos a MET, tales como savolitinib, capmatinib, tepotinib, ABT-700, AG213, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361, BMS-817378 o TAS-115;

- agentes dirigidos a proteína quinasa activada por mitógenos, tales como antroquinonol, binimetinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, uprosertib, mirdametinib (PD-0325901), pimasertib, refametinib, o compuestos descritos en WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42, o Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61;
- agentes dirigidos a timidina quinasa, tales como aglatimagene besadenovec (ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI o AdV-tk);
- agentes dirigidos a una vía de interleucina, tal como pegilodecakina (AM-0010) (IL10 pegilado), CA-4948 (inhibidor de IRAK4);
- agentes dirigidos a miembros de la familia del citocromo P450, tales como letrozol, anastrozol, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) o anastrozol (ARIMIDEX®);
- agentes dirigidos a CD73, tal como un inhibidor de CD73 (p. ej., quemliclustat (AB680)) o un anticuerpo anti-CD73 (p. ej., oleclumab);
- agentes dirigidos a DKK3, tales como MTG-201;
- agentes dirigidos a EEF1A2, tales como plitidepsina;
- agentes dirigidos a EIF4A1, tal como rohinicib;
- agentes dirigidos a endoglina, tales como TRC105 (carotuximab);
- agentes dirigidos a exportina-1, tales como eltanexor;

- agentes dirigidos a la amida hidrolasa de ácidos grasos, tales como los compuestos descritos en WO2017160861;
- agentes dirigidos al miembro 1 de la familia de la proteína de choque térmico 90 beta, tal como anlotinib;
- agentes dirigidos a la lactotransferrina, tales como ruxotemitida (LTX-315);
- agentes dirigidos a la lisil oxidasa, tales como los compuestos descritos en US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 o US20040248871;
- agentes dirigidos a miembros de la familia MAGE, tales como KITE-718, MAGE-A10C796T o MAGE-A10 TCR;
- agentes dirigidos a MDM2, tales como ALRN-6924, CMG-097, milademetano monotosilato monohidrato (DS-3032b) o AMG-232;
- agentes dirigidos a NLRP3, tales como ALRN-6924;
- agentes dirigidos a melan-A, tales como PBMC diseñadas genéticamente con TCR MART-1 F5;
- agentes dirigidos a mesotelina, tales como CSG-MESO o TC-210;
- agentes dirigidos a METAP2, tales como M8891 o APL-1202;
- agentes dirigidos a NLRP3, tales como BMS-986299;
- agentes dirigidos a C=Oglutarato deshidrogenasa, tales como devimistat (CPI-613);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento placentario, tales como aflibercept;
- agentes dirigidos a SLC10A3, tales como los compuestos descritos en WO2015148954, WO2012082647 o WO2017160861;

- agentes dirigidos al factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), tales como los compuestos descritos en WO2019103203;
- agentes dirigidos a la proteína tumoral p53, tal como kevetrin (estimulador);
- agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular A, tal como aflibercept;
- agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como fruquintinib o MP0250;
- agentes dirigidos a VISTA, tales como CA-170 o HMBD-002;
- agentes dirigidos a WEE1, tales como adavosertib (AZD-1775);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a ABL1, tales como imatinib, rebastinib, asciminib o ponatinib (ICLUSIG®);
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tales como CPI-444, AZD-4635, preladenante, etrumadenante (AB928) o PBF-509;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a araquidonato 5-lipoxigenasa, tales como meclofenamato sódico o zileuton;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la serina/treonina quinasa ATR, tales como BAY-937, ceralasertib (AZD6738), AZD6783, VX-803 o VX-970 (berzosertib);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa AXL, tales como bemcentinib (BGB-324), SLC-0211 o gilteritinib (Axl/Flt3);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), tales como (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, poseltinib (HM71224), ibrutinib (Imbruvica), M-2951

(evobrutinib), tirabrutinib (ONO-4059), rilzabrutinib (PRN-1008), spebrutinib (CC-292), vecabrutinib, ARQ-531 (MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 o TAS-5315;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de tirosina quinasa neurotrófico, tales como larotrectinib, entrectinib o selitrectinib (LOXO-195);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén ROS 1, receptor tirosina quinasa, tal como entrectinib, repotrectinib (TPX-0005) o lorlatinib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora, tal como VAL-201, tirbanibulina (KX2-391), o maleato de ilginatinib (NS-018);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a linfoma de células B 2, tales como navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199, RG-7601) o AT-101 (gosipol);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a proteína que contiene bromodominio, bromodominio y dominio externo (BET, por sus siglas en inglés), tales como ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775 (FT-1101), mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 o GS-5829
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a carbohidrato sulfotransferasa 15, tales como STNM-01;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a anhidrasa carbónica, tales como polmacoxib, acetazolamida o metazolamida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a catenina beta 1, tales como CWP-291 o PRI-724;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5) o MK-7690 (vicriviroc);

- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos a un receptor de quimiocina motivo C-X-C (p. ej., CXCR4),
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a cereblón, tales como avadomida (CC-122), CC-92480, CC-90009 o iberdomida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al punto de control quinasa 1, tal como SRA737;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a un componente del complemento, tal como Imprime PGG (Biothera Pharmaceuticals);
- inhibidor de moléculas pequeñas dirigido a un ligando de quimocina motivo C-X-C (p. ej., CXCL12), tal como pegol olaptesado (NOX-A12);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tales como ODM-209, LAE-201, seviteronel (VT-464), CFG920, abiraterona o acetato de abiraterona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DEAD 5, tales como supinoxina (RX-5902);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a DGK α , p. ej., tal como se describe en WO2021130638;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína mitocondrial de unión al IAP diablo, tal como BI-891065;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a dihidrofolato reductasa, tales como pralatrexato o pemetrexed disódico;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa dependiente de ADN, tales como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01), LXS-196, o sotrastaurina;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a MARCKS, tales como BIO-11006;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a RIPK1, tales como GSK-3145094;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa que contiene hélice superenrollada asociada a Rho, tales como AT13148 o KD025;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la topoisomerasa del ADN, tales como irinotecán, firtecana pegol, o amrubicina;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de dopamina D2, tales como ONC-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la histona lisina metiltransferasa similar a DOT1, tal como pinometostat (EPZ-5676);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EZH2, tales como tazemetostat, CPI-1205 o PF-06821497;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al ácido graso sintasa, tales como TVB-2640 (Sagimet Biosciences);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), tales como bemarituzumab (FPA144);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa de adhesión focal (FAK, PTK2), tales como VS-4718, defactinib o GSK2256098;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 1 de folato, tales como pralatrexato;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a FOXM1, tales como tiostreptona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la galectina 3, tales como belapectina (GR-MD-02);

- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de glucocorticoides, tales como relacolirant (CORT-125134);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a glutaminasa incluyen, sin limitación, CB-839 (telaglenastat) o bis-2-(5-fenilacetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il) sulfuro de etilo (BPTES, por sus siglas en inglés);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como elagolix, relugolix o degarelix;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a EPAS1, tales como belzutifan (PT-2977 (Merck & Co.));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a isocitrato deshidrogenasa (NADP(+)), tales como limitación de ivosidenib (AG-120), vorasidenib (AG-881) (IDH1 y IDH2), IDH-305, o enasidenib (AG-221);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a lisina demetilasa 1A, tales como CC-90011;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a serina/treonina quinasa que interactúa con MAPK, tales como tomivosertib (eFT-508);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de notch, tales como AL-101 (BMS-906024);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa similar a polo 1 (PLK1), tales como volasertib u onvansertib;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, por las siglas en inglés), tales como olaparib (MK7339), rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, pamiparib (BGB-290), fluazolepali (SHR-3162), niraparib (JNJ-64091742), stenoparib (2X-121 (e-7499)), simmiparib, IMP-4297,

SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-aminobenzamida o CK-102;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína de polio EED, tal como MAK683;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la O-aciltransferasa de puercoespín, tal como WNT-974;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la prostaglandina-endoperoxido sintasa, tales como HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, otenaproxesul (ATB-346), mofezolac, GLY-230, TRK-700, diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, celecoxib reformulado (DRGT-46), AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib, zaltoprofeno o imrecoxib;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína arginina N metiltransferasa, tales como MS203, PF-06939999, GSK3368715 o GSK3326595;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a PTPN11, tales como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 (SAR442720), o compuestos descritos en WO2018172984 o WO2017211303;

- antagonista de moléculas pequeñas dirigido al receptor de ácido retinoico, tal como tamibaroteno

(SY-1425);

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína S6 quinasa B1 ribosomal, tal como MSC2363318A;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína A9 de unión al calcio S100, tal como tasquinimod;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la selectina E, tal como uproleselan sódico (GMI-1271);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SF3B1, tales como H3B-8800;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a sirtuina-3, tal como YC8-02;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SMO, tales como sonidegib (Odomzo®, anteriormente LDE-225), vismodegib (GDC-0449), glasdegib (PF-04449913), itraconazol, o patidegib, taladegib;
- antagonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de somatostatina, tal como OPS-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a esfingosina quinasa 2, tal como opaganib (Yeliva®, ABC294640);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a STAT3, tal como napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a tanquirasa, tal como G007-LK o estenoparib (2X-121 (e-7499));
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a TFGBR1, tales como galunisertib, PF-06952229;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a timidilato sintasa, tal como idetrexed (ONX-0801);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína tumoral p53, tal como CMG-097;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína que contiene valosina, tal como CB-5083;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a WT1, tales como ombipepimut-S (DSP-7888);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de adenosina, tal como namodenoson (CF102);
- agonista(s) de moléculas pequeñas dirigido(s) a la asparaginasa, tales como crisantaspasa (Erwinase®), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol o pegaspargasa;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína alfa de unión al potenciador CCAAT, tal como MTL-501;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, tal como mitotano;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a helicasa de caja DExD-/H 58, tales como RGT-100;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, tales como acetato de leuprorelina, depósito de liberación sostenida de acetato de leuprorelina (ATRIGEL), pamoato de triptorelina o acetato de goserelina;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a GRB2, tal como prexigebersen (BP1001);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NFE2L2, tal como omavelC=Olona (RTA-408);

- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a NOD2, tal como mifamurtida (liposomal);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor gamma huérfano relacionado con RAR, tales como cintirorgon (LYC-55716);
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor de ácido retinoico (RAR, por sus siglas en inglés), tales como la tretinoína;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos a STING1, tales como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GAMP cíclico (cGAMP), o di-AMP cíclico;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al receptor beta de la hormona tiroidea, tales como levotiroxina sódica;
- agonistas de moléculas pequeñas dirigidos al factor de necrosis tumoral, tales como tasonermina;
- agentes antisentido dirigidos a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como EZN-3042;
- agentes antisentido dirigidos a GRB2, tales como prexigebersen;
- agentes antisentido dirigidos a la proteína de choque térmico 27, tales como apatorsen;
- agentes antisentido dirigidos a STAT3, tales como danvatirsen (IONIS-STAT3-2.5Rx);
- terapias génicas dirigidas a un receptor de quimocina motivo C-C, tal como SB-728-T;

- terapias génicas dirigidas a una interleucina, tales como EGENE-001, telseplasmido tavocinógeno, nogapendekin alfa (ALT-803), NKTR-255, NIZ-985 (hetIL-15), SAR441000, o MDNA-55;
- anticuerpos dirigidos a claudina 18, tales como claudiximab;
- anticuerpos dirigidos a clusterina, tal como AB-16B5;
- anticuerpos dirigidos a un componente de complemento, tal como ravulizumab (ALXN-1210);
- anticuerpos dirigidos a un ligando de quimocina motivo C-X-C, tal como BMS-986253 (HuMax-Inflam);
- anticuerpos dirigidos al ligando canónico de notch similar a delta 4 (DLL4), tal como demcizumab, navicixizumab (DLL4/VEGF);
- anticuerpos dirigidos al receptor EPH A3, tales como fibatuzumab (KB-004);
- anticuerpos dirigidos a la molécula de adhesión celular epitelial, tal como oportuzumab monatox (VB4-845);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de fibroblastos, tales como GAL-F2, B-701 (vofatamab);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de hepatocitos, tales como MP-0250;
- anticuerpos dirigidos a una interleucina, tal como canakinumab (ACZ885), gevokizumab (VPM087), CJM-112, guselkumab, talacotuzumab (JNJ-56022473), siltuximab o tocilizumab;
- anticuerpos dirigidos a LRRC15, tales como ABBV-085 o cusatuzumab (ARGX-110);

- anticuerpos dirigidos a la mesotelina, tales como BMS-986148, SEL-403 o anti-MSLN-MMAE;
- anticuerpos dirigidos a la miostatina, tal como landogrozumab;
- anticuerpos dirigidos al receptor de notch, tal como tarextumab;
- anticuerpos dirigidos a TGFB1 (TGFB1), tales como SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, o compuestos descritos en WO2019103203;
- vacunas dirigidas a tirosina quinasa de receptor relacionado a fms, tal como vacuna de péptido de epítipo restringido HLA-A2402/HLA-A0201;
- vacunas dirigidas a la proteína de choque térmico 27, tal como PSV-AML (PhosphoSynVax);
- vacunas dirigidas a PD-L1, tales como IO-120 + IO-103 (vacunas PD-L1/PD-L2) o IO-103;
- vacunas dirigidas a la proteína tumoral p53, tal como MVA-p53;
- vacunas dirigidas a WT1, tal como vacuna de péptidos análogo WT-1 (WT1-CTL);
- terapias celulares dirigidas a IAP baculoviral que contiene repetición 5, tales como vacuna de células dendríticas cargada con peptidador de survivina/lisado tumoral/MUC1;
- terapias celulares dirigidas a anhidrasa carbónica, tales como DC-Ad-GMCAIX;
- terapias celulares dirigidas al receptor de quimocina motivo C-C, tales como CCR5-SBC-728-HSPC;
- terapias celulares dirigidas a la folato hidrolasa 1, tales como CIK-CAR.PSMA o CART-PSMA-TGF β RDN;

- terapias celulares dirigidas a GSTP1, tales como CPG3-CAR (GLYCAR);
- terapias celulares dirigidas a HLA-A, tal como FH-MCVA2TCR o NeoTCR-P1;
- terapias celulares dirigidas a una interleucina, tal como CST-101;
- terapias celulares dirigidas a KRAS, tales como anti-KRAS G12D mTCR PBL;
- terapias celulares dirigidas a MET, tales como ARN anti-cMet ARN CAR T;
- terapias celulares dirigidas a MUC16, tales como JCAR-020;
- terapias celulares dirigidas a PD-1, tales como la terapia con células T inactivas PD-1 (cáncer de esófago/NSCLC);
- terapias celulares dirigidas a PRAME, tales como BPX-701;
- terapias celulares dirigidas a la proteína E7 transformadora, tal como KITE-439;
- terapias celulares dirigidas a WT1, tales como WT1-CTL, ASP-7517 o JTCR-016.

Terapias de combinación ejemplificadas

Terapia de combinación de linfoma o leucemia

[0169] Algunos agentes de quimioterapia son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, inhibidor de proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, aletina beta, BMS-345541, bortezomib (VELCADE®), bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfano, campath-1H, carboplatina, carfilzomib (Kyprolis®),

carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, dC=Orubicina, vincristina y prednisona), cisplatina, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftotox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, dC=Orubicina, clorhidrato de dC=Orubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatina, dC=Orubicina, ciclofosfamida y etoposida), enzastaurina, epoetina alfa, etoposida, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamicina (17 AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, dC=Orubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatina y etoposida), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), células destructoras activadas por linfocina, MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, obatoclast (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de dC=Orubicina liposomal PEGilado, perifosina, prednisolona, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE), y R MCP (rituximab and MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, sulfonas de estirilo, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

[0170] Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, tal como

indio-111, itrio-90 e yodo-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

[0171] Las terapias mencionadas anteriormente pueden complementarse o combinarse con el trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfomas no Hodgkin

[0172] El tratamiento de linfomas no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés), especialmente los de origen de células B, incluye usar anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (*p. ej.*, CHOP (ciclofosfamida, dC=Orubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina, y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, y mitoxantrona), MCP (mitoxantrona, clorambucil, prednisona), todos opcionalmente que incluyen rituximab (R) y lo similar), radioinmunoterapia, y combinaciones de estos, especialmente la integración de una terapia con anticuerpos con quimioterapia.

[0173] Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de

apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74.

[0174] Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de cáncer de NHL/células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

[0175] Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cáncer de NHL/células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, dC=Orubicina, vincristina y prednisona), R-FCM, R-CVP, y R MCP.

[0176] Los ejemplos de radioinmunoterapia para cáncer de NHL/células B incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

[0177] Terapia de combinación de linfoma de células del manto

[0178] Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) incluyen quimioterapias de combinación tales como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente puede combinarse con trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

[0179] Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia usa anticuerpos monoclonales como rituximab. Otra usa vacunas contra el cáncer, tales como GTO-99, que se basan en la composición genética del tumor de un paciente individual.

[0180] Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica,

tal como yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se usa en tratamiento secuencial con CHOP.

[0181] Otros enfoques para tratar el MCL incluyen trasplante de células madre autólogas acopladas con quimioterapia de alta dosis, administrar los inhibidores de proteasoma tales como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o administrar los agentes antiangiogénesis tales como talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

[0182] Otro enfoque de tratamiento es administrar fármacos que conducen a la degradación de la proteína de la familia Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, tal como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

[0183] Un enfoque de tratamiento adicional incluye administrar inhibidores de mTOR, que pueden llevar a la inhibición de crecimiento celular e incluso la muerte celular. Los ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxalisib, GSK-2126458 y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE® u otros agentes quimioterapéuticos.

[0184] Se han descrito otras terapias recientes para el MCL. Tales ejemplos incluyen flavopidol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sulfonas de estirilo, obatoclastax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos de receptores de muerte anti-TRAIL DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamycin (17 AAG).

[0185] Terapia de combinación de macroglobulinemia de Waldenstrom

[0186] Los agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés) incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocitos, trióxido de arsénico, trióxido de arsénico, HSPPC-96 derivado del tumor humano autólogo, inhibidor ABT-263 de proteína de la familia Bcl-2, aletina beta, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofabaína, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileukin diftotox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, clorhidrato de dC=Orubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ibrutinib, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-14 indio-111, yodo-131 tositumomab, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células destructoras activadas por linfocina, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (tal como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, gadolinio motexafina, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de dC=Orubicina liposomal PEGilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, tromboyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, ulocuplumab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna de péptido WT1 126-134, vacuna de péptido análogo WT-1, itrio-90 ibritumomab tiuxetan, itrio-90 epratuzumab humanizado, y cualquier combinación de estos.

[0187] Los ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, trasplante de médula ósea autóloga, terapia

con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidor de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnicas inmunoenzimática, terapia con rayos gamma de cobalto-60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

Terapia de combinación de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

[0188] Los agentes terapéuticos usados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) incluyen ciclofosfamida, dC=Orubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM y cualquier combinación de estos, tales como ICE y RICE. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida, clorhidrato de dC=Orubicina (hidroxidaunorubicina), sulfato de vincristina (Oncovin®), prednisona, bendamustina, ifosfamida, carboplatino, etopósido, ibrutinib, polatuzumab vedotin piii, bendamustina, copanlisib, lenalidomida (Revlimid®), dexametasona, citarabina, cisplatino, Yescarta®, Kymriah®, Polivy® (polatuzumab vedotin), BR (bendamustina (Treanda®), gemcitabina, oxiplatino, oxaliplatino, tafasitamab, polatuzumab, ciclofosfamida, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + clorhidrato de dC=Orubicina (hidroxidaunorubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®), + prednisona), rituximab + bendamustina, R-ICE (rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido), rituximab + lenalidomida, R-DHAP (rituximab + dexametasona + citarabina en dosis altas (Ara C) + cisplatino), Polivy®(polatuzumab vedotin) +BR (bendamustina (Treanda®) y rituximab (Rituxan®), R-GemOx (gemcitabina + oxaliplatino + rituximab), Tafa-Len (tafasitamab + lenalidomida), Tafasitamab + Revlimid®, polatuzumab+bendamustina, gemcitabina + oxaliplatino,

R-EPOCH (rituximab + fosfato de etopósido + prednisona + sulfato de vincristina (Oncovin®) + ciclofosfamida + clorhidrato de dC=Orubicina (hidroxidaunorubicina)), o CHOP (ciclofosfamida + clorhidrato de dC=Orubicina (hidroxidaunorubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin®) + prednisona). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el DLBCL incluyen tafasitamab, glofitamab, epcoritamab, Lonca-T (loncastuximab tesirina), Debio-1562, polatuzumab, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, brentuximab vedotin, MT-3724, odronextamab, Auto-03, Allo-501A, o TAK-007.

Terapia de combinación de leucemia linfocítica crónica

[0189] Los agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) incluyen clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, dC=Orubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para WM, y quimioterapia y quimioinmunoterapia de combinación, que incluyen los siguientes regímenes de combinación comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS, por sus siglas en inglés)

[0190] Los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina, idarrubicina, daunorrubicina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, las combinaciones incluyen citarabina + daunorrubicina y citarabina + idarrubicina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HR MDS incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabina, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888, o SNS-301.

Terapia combinada para síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS, por sus siglas en inglés))

[0191] Los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen lenalidomida, azacitidina, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el LR MDS incluyen roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100 o rigosertib.

Terapia combinada para leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés)

[0192] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la AML incluyen citarabina, idarubicina, daunorrubicina, midostaurina (Rydapt®), venetoclax, azacitidina, ivasidenib, gilteritinib, enasidenib, citarabina baja de dosis (LoDAC), mitoxantrona, fludarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos, idarubicina, gilteritinib (Xospata®), enasidenib (Idhifa®), ivanidenib (Tibsovo®), decitabina (Dacogen®), mitoxantrona, etopósido, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), glasdegib (Daurismo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen FLAG-Ida (fludarabina, citarabina (Ara-C), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e idarubicina), citarabina + idarubicina, citarabina + daunorrubicina + midostaurina, venetoclax + azacitidina, citarabina + daunorrubicina o MEC (mitoxantrona, etopósido y citarabina). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar la AML incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, eprenetapopt, o lemozoparlimab.

Terapia combinada para mieloma múltiple (MM)

[0193] Los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen lenalidomida, bortezomib, dexametasona, daratumumab (Darzalex®), pomalidomida, ciclofosfamida, carfilzomib (Kyprolis®), elotuzumab (Empliciti), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen RVS (lenalidomida + bortezomib + dexametasona), RevDex (lenalidomida más dexametasona), CYBORD (ciclofosfamida+bBortezomib+dexametasona),

Vel/Dex (bortezomib más dexametasona) o PomDex (pomalidomida + dexametasona en dosis bajas). En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el MM incluyen JCARH125, TAK-573, belantamab-m, ide-cel (CAR-T).

Terapia de combinación contra cáncer de mama

[0194] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, atezolizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, dC=Orubicina, epirrubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, dC=Orubicina liposomal pegilado, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina, y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama (p. ej., HR+/-/HER2 +/-) incluyen trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Perjeta®), docetaxel, carboplatino, palbociclib (Ibrance®), letrozol, trastuzumab emtansina (Kadcyla®), fulvestrant (Faslodex®), olaparib (Lynparza®), eribulina, tucatinib, capecitabina, lapatinib, everolimus (Afinitor®), exemestano, mesilato de eribulina (Halaven®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel + carboplatino, palbociclib + letrozol, tucatinib + capecitabina, lapatinib + capecitabina, palbociclib + fulvestrant, o everolimus + exemestano. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, elacestrant, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama incluyen balixafortide + eribulina.

Terapia de combinación contra cáncer de mama triple negativo (TNBC)

[0195] Los agentes terapéuticos usados para tratar TNBC incluyen atezolizumab, ciclofosfamida, docetaxel, dC=Orubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen olaparib (Lynparza®), atezolizumab (Tecentriq®), paclitaxel (Abraxane®), eribulina, bevacizumab (Avastin®), carboplatino, gemcitabina, mesilato de eribulina (Halaven®), sacituzumab govitecan (Trodelvy®), pembrolizumab (Keytruda®), cisplatino, dC=Orubicina, epirubicina, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos para tratar el TNBC incluyen atezolizumab + paclitaxel, bevacizumab + paclitaxel, carboplatino + paclitaxel, carboplatino + gemcitabina, o paclitaxel + gemcitabina. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen eraspasa, capivasertib, alpelisib, rucaparib + nivolumab, atezolizumab + paclitaxel + gemcitabina + capecitabina + carboplatino, ipatasertib + paclitaxel, ladiratuzumab vedotin + pembrolizumab, durvalumab + DS-8201a, trilaciclib + gemcitabina + carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el TNBC incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, adagloxad simolenina, nelipepimut-s (NeuVax®), nivolumab (Opdivo®), rucaparib, toripalimab (Tuoyi®), camrelizumab, capivasertib, durvalumab (Imfinzi®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos que se usan para tratar el TNBC incluyen nivolumab + rucaparib, bevacizumab (Avastin®) + quimioterapia, toripalimab + paclitaxel, toripalimab + paclitaxel unido a albúmina, camrelizumab + quimioterapia, pembrolizumab + quimioterapia, balixafortide + eribulina, durvalumab + trastuzumab deruxtecan, durvalumab + paclitaxel, o capivasertib + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de vejiga

[0196] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®),

erdafitinib, eganelisib, lenvatinib, bompegaldesleucina (NKTR-214) o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de vejiga incluyen eganelisib + nivolumab, pembrolizumab (Keytruda®) + enfortumab vedotin (Padcev®), nivolumab + ipilimumab, duravalumab + tremelimumab, lenvatinib + pembrolizumab, enfortumab vedotin (Padcev®) + pembrolizumab, y bempegaldesleukin + nivolumab.

Terapia de combinación contra cáncer colorrectal (CRC)

[0197] Los agentes terapéuticos usados para tratar CRC incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab (Avastin®), leucovorina, 5-FU, oxaliplatino (FOLFOX), pembrolizumab (Keytruda®), FOLFIRI, regorafenib (Stivarga®), aflibercept (Zaltrap®), cetuximab (Erbix®), Lonsurf (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen bevacizumab + leucovorina + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, aflibercept + FOLFIRI, cetuximab + FOLFIRI, bevacizumab + XELOX, y bevacizumab + FOLFOXIRI. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el CRC incluyen binimetinib + encorafenib + cetuximab, trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, napabucasin + FOLFIRI + bevacizumab, nivolumab + ipilimumab.

Terapia de combinación de cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica

[0198] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el

cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) incluyen herceptina, cisplatino, 5-FU, ramicurimab, o paclitaxel. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de GEJ incluyen ALX-148, AO-176, o IBI-188.

Terapia de combinación contra cáncer gástrico

[0199] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de estos.

Terapia de combinación contra cáncer de cabeza y cuello

[0200] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de estos.

[0201] Los agentes terapéuticos usados para tratar el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) incluyen pembrolizumab, carboplatino, 5-FU, docetaxel, cetuximab (Erbix®), cisplatino, nivolumab (Opdivo®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen pembrolizumab + carboplatino + 5-FU, cetuximab + cisplatino + 5-FU, cetuximab + carboplatino + 5-FU, cisplatino + 5-FU, y carboplatino + 5-FU. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el HNSCC incluyen durvalumab, durvalumab + tremelimumab, nivolumab + ipilimumab, rovaluceel, pembrolizumab, pembrolizumab + epacadostat, GSK3359609 + pembrolizumab, lenvatinib + pembrolizumab, retifanlimab, retifanlimab + enobituzumab, ADU-S100 + pembrolizumab, epacadostat + nivolumab+ ipilimumab/lirilumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células no pequeñas

[0202] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen alectinib (Alecensa®), dabrafenib (Tafinlar®), trametinib (Mekinist®), osimertinib (Tagrisso®), entrectinib (Tarceva®), crizotinib (Xalkori®), pembrolizumab (Keytruda®), carboplatino, pemetrexed (Alimta®), nab-paclitaxel (Abraxane®), ramucirumab (Cyramza®), docetaxel, bevacizumab (Avastin®), brigatinib, gemcitabina, cisplatino, afatinib (Gilotrif®), nivolumab (Opdivo®), gefitinib (Iressa®), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen dabrafenib + trametinib, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, ramucirumab + docetaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino, cisplatino + pemetrexed, bevacizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, nivolumab + docetaxel, carboplatino + pemetrexed, carboplatino + nab-paclitaxel, o pemetrexed + cisplatino + carboplatino. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), enfortumab vedotin (Padcev®), durvalumab, canakinumab, cemiplimab, nogapendekin alfa, avelumab, tiragolumab, domvanalimab, vibostolimab, ociperlimab, o una combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, datopotamab deruxtecan + durvalumab, durvalumab + tremelimumab, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, nogapendekin alfa (N-803) +

pembrolizumab, tiragolumab + atezolizumab, vibostolimab + pembrolizumab u ociperlimab + tislelizumab.

Terapia de combinación contra cáncer de pulmón de células pequeñas

[0203] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) incluyen atezolizumab, bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, dC=Orubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán, vincristina, vinorelbina, y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, etopósido, paclitaxel, topotecán, nivolumab, durvalumab, trilaciclib, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para tratar el SCLC incluyen atezolizumab + carboplatino + etopósido, atezolizumab + carboplatino, atezolizumab + etopósido, o carboplatino + paclitaxel.

Terapia de combinación contra cáncer de ovario

[0204] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, dC=Orubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, dC=Orubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalano, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina, y cualquier combinación de estos.

Terapias de combinación contra cáncer pancreático

[0205] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer pancreático incluyen 5-FU, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán, gemcitabina, nab-paclitaxel (Abraxane®), FOLFIRINOX, y combinaciones de estos. En algunas modalidades,

los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecán, 5-FU + nanoliposoma irinotecán, leucovorina + nanoliposoma irinotecán, y gemcitabina + nab-paclitaxel.

Terapias combinada para cáncer de próstata

[0206] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de próstata incluyen enzalutamida (Xtandi®), leuprolida, trifluridina, tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel, prednisona, abiraterona (Zytiga®), docetaxel, mitoxantrona, bicalutamida, LHRH, flutamida, ADT, sabizabulin (Veru-111), y combinaciones de estos. En algunas modalidades, los agentes terapéuticos usados para el tratar cáncer de próstata incluyen enzalutamida + leuprolida, trifluridina + tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel + prednisona, abiraterona + prednisona, docetaxel + prednisona, mitoxantrona + prednisona, bicalutamida + LHRH, flutamida + LHRH, leuprolida + flutamida, y abiraterona + prednisona + ADT.

Terapias de combinación ejemplificadas adicionales

[0207] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3K, un agente de unión al Trop-2, antagonista de CD47, un antagonista de SIRP α , un agonista de FLT3R, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un inhibidor de MCL1, un agente de unión a CCR8, un antagonista de HPK1, un inhibidor de DGK α , un inhibidor de CISH, un inhibidor de PARP-7, un inhibidor de Cbl-B, un inhibidor de KRAS (*p. ej.*, un inhibidor de KRAS G12C o G12D), un degradador de KRAS, un degradador de beta-catenina, un degradador helios, un inhibidor de CD73, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista de TIGIT, un agente de unión a TREM1, un agente de unión a TREM2, un agonista de CD137, un agente de unión a GITR, un agente de unión a OX40 y una terapia con células CAR-T.

[0208] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de un inhibidor de PI3Kd (*p. ej.*, idealisib), un conjugado anticuerpo-fármaco anti-Trop-2 (*p. ej.*, sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan (DS-1062)), un anticuerpo anti-CD47 o un agente bloqueador de CD47 (*p. ej.*, magrolimab, DSP-107, AO-176, ALX-148, letaplimab (IBI-188), lemozoparlimab, TTI-621, TTI-622), un anticuerpo anti-SIRP α (*p. ej.*, GS-0189), una proteína de fusión FLT3L-Fc (*p. ej.*, GS-3583), un anticuerpo anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, zimberelimab), un inhibidor de PD-L1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-4224), un anticuerpo anti-PD-L1 (*p. ej.*, atezolizumab, avelumab), un inhibidor de MCL1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-9716), un inhibidor de HPK1 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, GS-6451), un degradador de HPK1 (PROTAC; *p. ej.*, ARV-766), un inhibidor DGK α de moléculas pequeñas, un inhibidor CD73 de moléculas pequeñas (*p. ej.*, quemliclustat (AB680)), un anticuerpo anti-CD73 (*p. ej.*, oleclumab), un antagonista dual de receptor de adenosina A_{2a}/A_{2b} (*p. ej.*, etrumadenant (AB928)), un anticuerpo anti-TIGIT (*p. ej.*, tiragolumab, vibostolimab, domvanalimab, AB308), un anticuerpo anti-TREM1 (*p. ej.*, PY159), un anticuerpo anti-TREM2 (*p. ej.*, PY314), un agonista de CD137 (*p. ej.*, AGEN-2373), un agente de unión a GITR/OX40 (*p. ej.*, AGEN-1223) y una terapia celular CAR-T (*p. ej.*, axicabtagén ciloleucel, brexucabtagén autoleucel, tisagenlecleucel).

[0209] En algunas modalidades, el anticuerpo y/o proteína de fusión proporcionada en la presente descripción se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de idealisib, sacituzumab govitecan, magrolimab, GS-0189, GS-3583, zimberelimab, GS-4224, GS-9716, GS-6451, quemliclustat (AB680), etrumadenant (AB928), dovanalimab, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223,

AGEN-2373, axicabtagene ciloleucel y brexucabtagene autoleucel.

III. Composiciones farmacéuticas

[0210] Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la presente invención comprenden por lo menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para estos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) portador(es) deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de estos.

[0211] Las formulaciones incluyen aquella adecuadas para las vías de administración mencionadas anteriormente. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos adecuados conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con ingredientes inactivos (p. ej., un portador, excipiente farmacéutico, etc.) que constituye uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan al poner uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, de ser necesario, moldear el producto.

[0212] En ciertas modalidades, formulaciones adecuadas para la administración oral se presentan como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas o tabletas, cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[0213] En ciertas modalidades, las formulaciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en

cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Por ejemplo, cuando se usan para uso oral, pueden prepararse tabletas, comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico aceptable farmacéuticamente que son adecuadas para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0214] La cantidad de ingrediente activo se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación que variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas modalidades, una forma de dosificación para la administración oral a humanos contiene aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad adecuada y conveniente de material portador (*p. ej.*, un ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas modalidades, el material portador varía

de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente contienen aproximadamente 1 a 800 mg, 1 a 600 mg, 1 a 400 mg, 1 a 200 mg, 1 a 100 mg o 1 a 50 mg del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción contienen no más de aproximadamente 400 mg del compuesto de Fórmula I. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción contienen aproximadamente 100 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0215] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas en la presente descripción pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[0216] Además, se proporcionan composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un portador veterinario para ello.

[0217] Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de cualquier otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

[0218] La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas), el método de suministro y la

formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico usando estudios convencionales de incremento escalonado de dosis.

IV. Vías de administración

[0219] Uno o más compuestos de la Fórmula I (denominados en la presente descripción como ingredientes activos), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales. Por consiguiente, en una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son formas de dosificación orales. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son formas de dosificación sólidas orales.

Ejemplo de formulación 1

[0220] Se prepararon cápsulas de gelatina dura que contenían los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

[0221] Los ingredientes anteriores se mezclan y se llenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo de formulación 2

[0222] Se prepara una Fórmula de tableta usando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

[0223] Los componentes se mezclan y se comprimen para formar tabletas.

Ejemplo de formulación 3

[0224] Se prepara una formulación inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

[0225] El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo de formulación 4

[0226] Se preparan tabletas, cada una con 30 mg de ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente activo	30,0 mg

Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona	
(como solución al 10 % en agua estéril)	4,0 mg
Almidón de carboximetilo de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

[0227] El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz de U.S. de malla núm. 20 y se mezclan completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de U.S. de malla 16. Los gránulos así producidos se secan a 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de U.S. de malla 16. El almidón de carboximetilo de sodio, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de U.S. de malla núm. 30, se añaden después a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de tabletas para producir tabletas que pesan 120 mg cada una.

Ejemplo de formulación 5

[0228] Se preparan supositorios, cada uno con 25 mg de ingrediente activo, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2000 mg

[0229] El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla de U.S. núm. 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. Después se vierte la mezcla en un molde de supositorio de una capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo de formulación 6

[0230] Se preparan suspensiones, cada una con 50 mg de ingrediente activo por dosis de 5,0 ml, de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	(11 %)
Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sucrosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Sabor y color	c.s.
Agua purificada hasta	5,0 ml

[0231] El ingrediente activo, la sacarosa y la goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de U.S. de malla núm. 10 y después se mezcla con una solución previamente elaborada de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato de sodio, el sabor y el color se diluyen con algo del agua y se añaden con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 7

[0232] Una formulación subcutánea puede prepararse de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo de formulación 8

[0233] Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

Ingredientes	Cantidad
Ingrediente activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Ácido glucónico, USP	csp (pH 5-6)
Agua (destilada, estéril)	csp hasta 1,0 ml
Gas nitrógeno, NF	csp

Ejemplo de formulación 9

[0234] Se prepara una preparación tópica con la siguiente composición:

Ingredientes	Gramos
Ingrediente activo	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Petrolato	0,10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	csp 100

[0235] Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y calientan a 60 ° con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua a 60 °C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade agua csp. 100 g.

Ejemplo de formulación 10

[0236] Composición de liberación sostenida

Ingrediente	Rango % en peso
Ingrediente activo	50-95
Celulosa microcristalina (relleno)	1-35
Copolímero de ácido metacrílico	1-35
Hidróxido de sodio	0,1-1,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5-5,0
Estearato de magnesio	0,5-5,0

[0237] Las formulaciones de liberación sostenida de esta descripción pueden prepararse de la siguiente manera: el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquier excipiente opcional se mezclan íntimamente (mezclado en seco). Después, la mezcla mezclada en seco se granula en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se rocía en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tal como talco o estearato de magnesio) y se comprime en tabletas. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (opcionalmente, hasta 25 % de solventes miscibles en agua, tales como alcoholes inferiores).

Las tabletas resultantes pueden recubrirse con un agente formador de película opcional, para identificación, propósitos de enmascaramiento del sabor y mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará, típicamente, presente en una cantidad que varía de 2 % a 4 % del peso de la tableta. Los agentes formadores de película adecuados son muy conocidos para la industria e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónico (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metilo-butilo Eudragit® E-Röhm. Pharma) y lo similar. Estos agentes formadores de película pueden contener, opcionalmente, colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

[0238] Las tabletas comprimidas tienen, preferentemente, una dureza suficiente para soportar la compresión de 8 Kp. El tamaño de la tableta dependerá, principalmente, de la cantidad de compuesto en la tableta. Las tabletas incluirán de 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. Preferentemente, las tabletas incluirán cantidades de base libre de compuesto que varían de 400-600 mg, 650-850 mg y 900-1100 mg.

[0239] Para influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el compuesto que contiene polvo se mezcla en húmedo. Preferentemente, el tiempo total de mezcla en polvo, es decir, el tiempo durante el cual el polvo se expone a una solución de hidróxido de sodio, variará de 1 a 10 minutos y, preferentemente, de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluidizado para secarse a aproximadamente 60 °C.

Ejemplo de formulación 11

[0240] Se prepara una fórmula de tableta usando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente activo	300,0
Celulosa, microcristalina	100,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

[0241] Los componentes se mezclan y se comprimen para formar tabletas.

V. Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
°C	Grado Celsius
Ac	Acetilo
AD-H	Dihidrazida de ácido adípico
ADP	Adenosín difosfato
ac.	Acuoso
ATP	Trifosfato de adenosina
D	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DIEA	N,N-diisopropiletiamina
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMA	Dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dt	Doblete-triplete
EC ₅₀	La concentración efectiva máxima media
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
Eq	Equivalentes
ES/MS	Espectrometría de masas por Electrospray
Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol (alcohol etílico)

FBS	Suero fetal bovino
G	Gramos
h	horas
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico
HCl	Ácido clorhídrico
HOAc	Ácido acético
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hrs	Horas
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media máxima
i-pr	Isopropilo
Isolute®	Copolímero de poliestireno-divinilbenceno
J	Constante de acoplamiento (MHz)
Li HMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LiI	Yoduro de litio
M	Molar
M	multiplete
M+	Pico de masa
M+H+	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol (alcohol metílico)
Me ₆ Sn ₂	Hexametilendianoano (hexametilditin)
Mg	Miligramo
MgSO ₄	Sulfato de magnesio

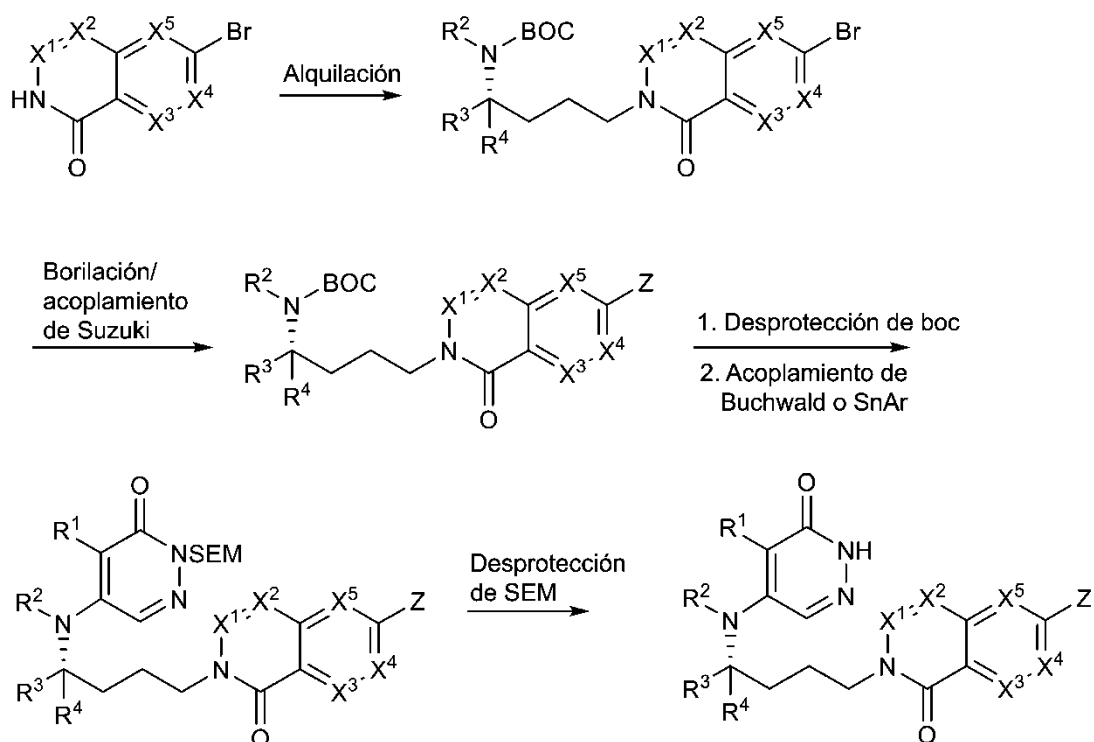
MHz	Megahertz
Min	Minuto
ml/mL	Mililitro
mM	Milimolar
Mmol	Milimol
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
n-	Normal
nBu/Bu	N-butilo (butilo normal)
NaH	Hidróxido de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
nL	Nanolitro
Nm	Nanómetro
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
NMR	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo
psi	Libras por pulgada cuadrada
Q	Cuarteto
q.s.	Cantidad suficiente para lograr una función indicada
<i>rac</i> -BINAP Pd G3	Metanosulfonato[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo] (2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II)
RP	Fase inversa
Rt	Temperatura ambiente
RuPhos®	Metanosulfonato-2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il-paladaciclos 4.º generación
S	Singulete
T	Triplete
t-BuBrettPhos Pd G3	2-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato
TEA	

THF	Trimetilamina
TFA	Tetrahidrofurano
XPhos Pd G4®	Ácido trifluoroacético
	Diciclohexil-[2-[2,4,6-tri(propan-2-il)fenil]fenil]fosfonio;Ácido metanosulfónico;N-metil-2-fenilalanina;Paladio
	Esquema general

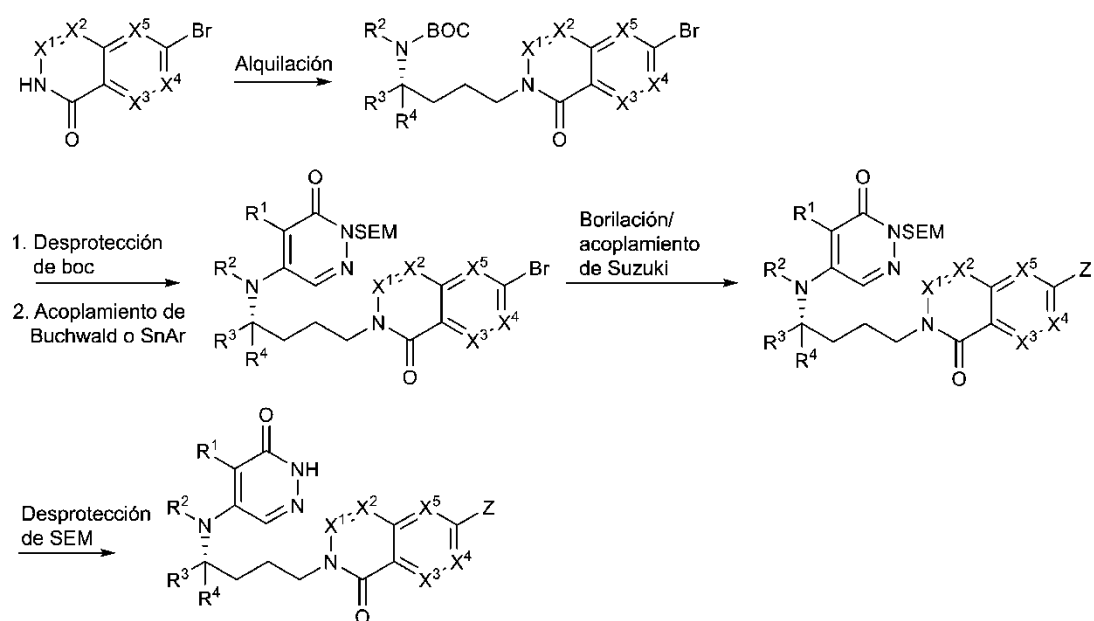
Ejemplos

[0242] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la descripción, y por lo tanto puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, en vista de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción.

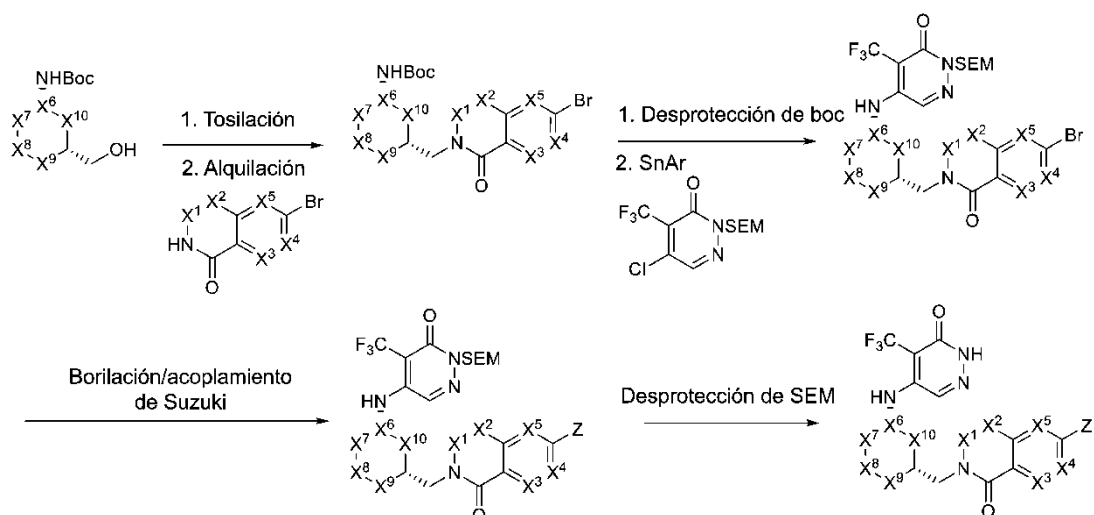
i. Esquema general A



ii. Esquema general B



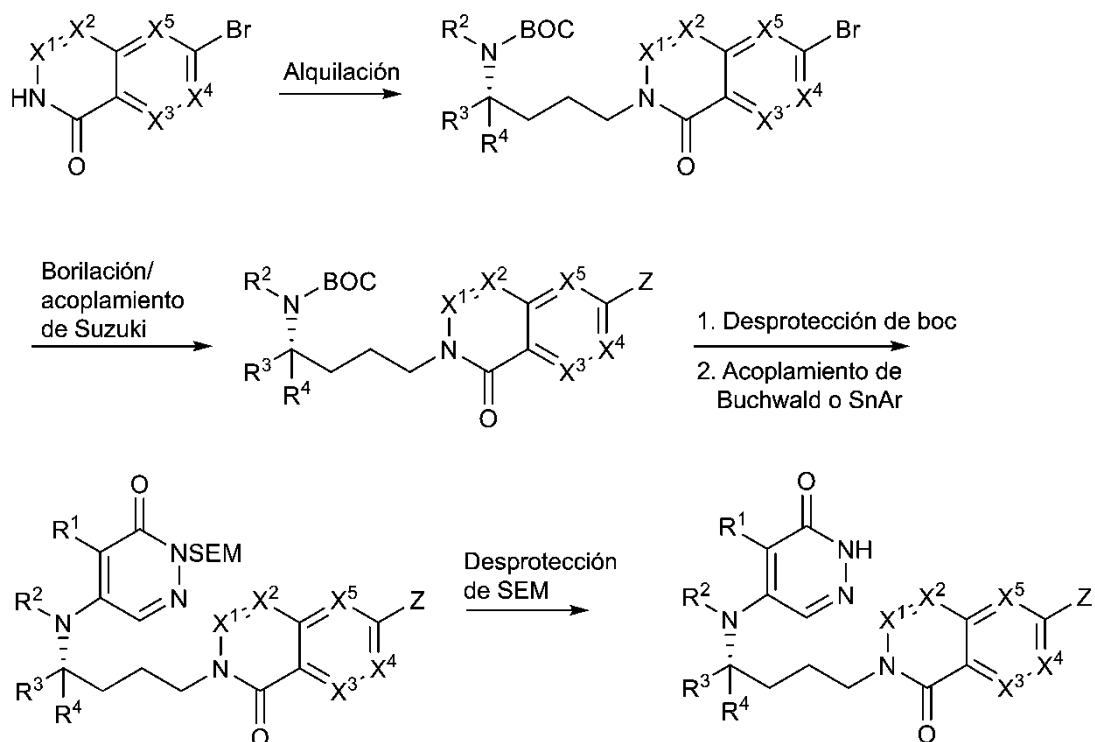
iii. Esquema general C



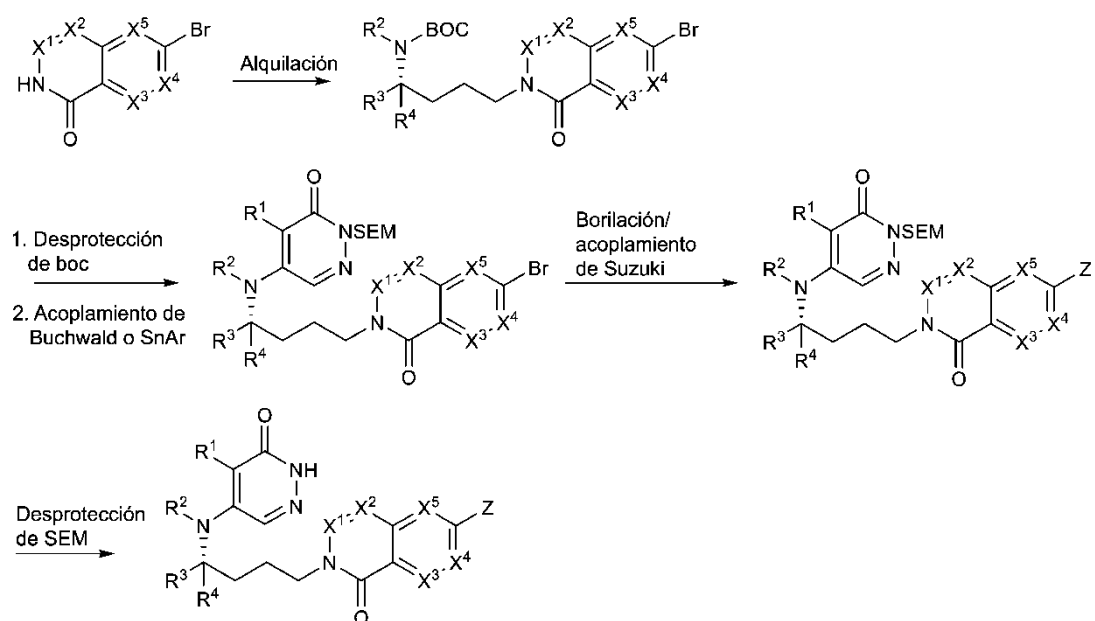
Ejemplos

[0243] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la descripción, y por lo tanto puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben, en vista de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción.

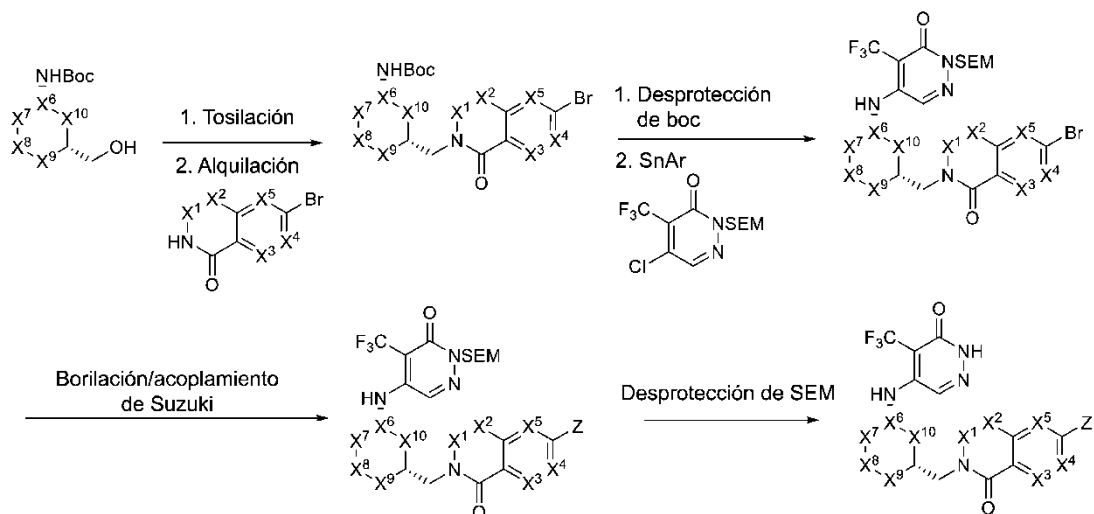
iv. Esquema general A



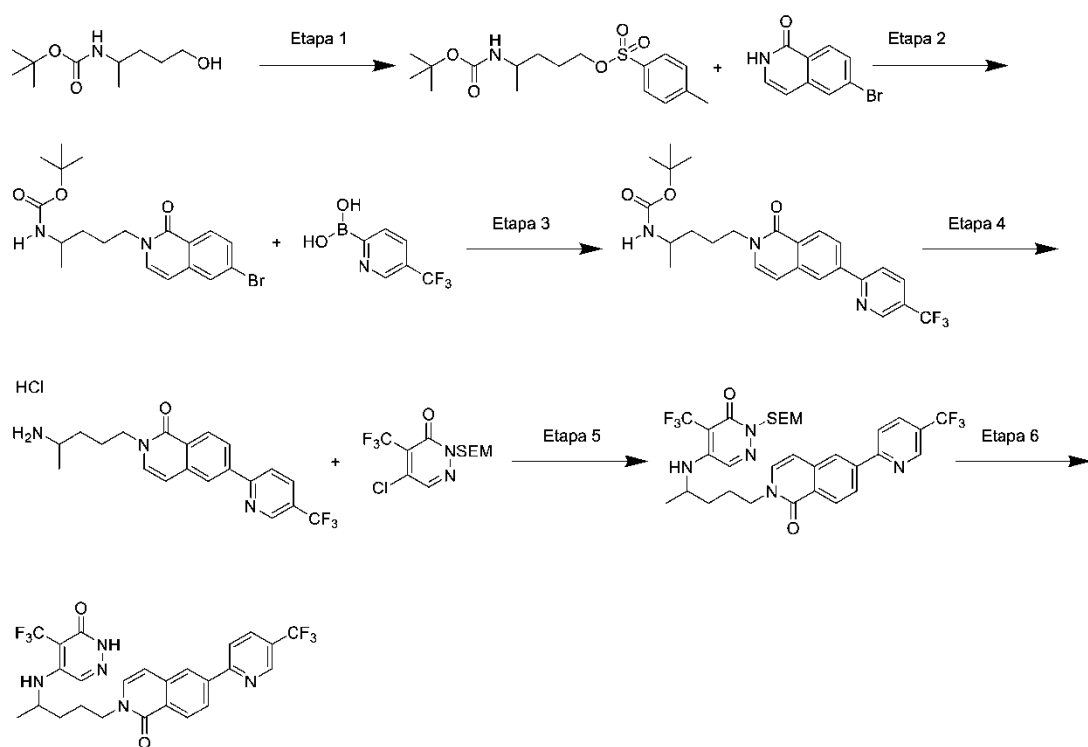
v. Esquema general B



vi. Esquema general C



ii. Ejemplos sintéticos **Ejemplo 1** Preparación de 2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 1

[0244] Etapa 1. A una solución agitada de *N*-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,984 mmol) y trietilamina

(199 mg, 1,97 mmol) en diclorometano (4,50 ml) a 0 °C se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo gota a gota (188 mg, 0,984 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **4-metilbencenosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)pentilo**. ES/MS: *m/z* 380,4 [M+Na]⁺.

[0245] Etapa 2. A una mezcla de 6-bromo-2*h*-isoquinolin-1-ona (55,0 mg, 0,245 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)pentilo (102 mg, 0,285 mmol) en DMF (0,70 ml) se añadió Cs₂CO₃ (160 mg, 0,491 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EA en 0-100 % de hexanos para obtener **N-[4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: *m/z* 411,2 [M+H]⁺.

[0246] Etapa 3. Una solución de N-[4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de terc-butilo (106 mg, 0,259 mmol), ácido [5-(trifluorometil)-2-piridil]borónico (148 mg, 0,777 mmol), pd(dppf)Cl₂ (21,4 mg, 0,026 mmol), y KOAc (76,2 mg, 0,777 mmol) en dioxano (2,0 ml) y agua (0,30 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **N-[1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-isoquinolil]butil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: *m/z* 476,6 [M+H]⁺.

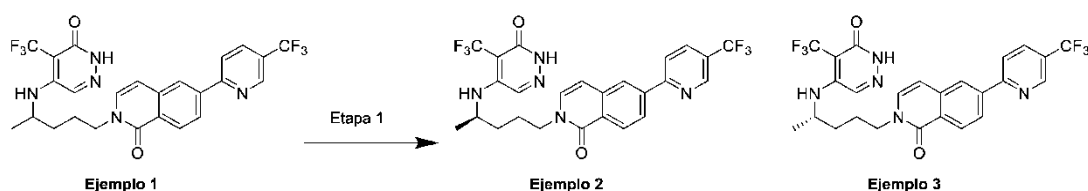
[0247] Etapa 4. A una solución de *N*-[1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *tert*-butilo (54,2 mg, 0,114 mmol) en diclorometano (1,10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,19 ml, 5,70 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Al finalizar, el solvente se eliminó a presión reducida para producir **clorhidrato de 2-(4-aminopentil)-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: *m/z* 376,3 [M+H]⁺.

[0248] Etapa 5. Una mezcla de clorhidrato de 2-(4-aminopentil)-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona (47 mg, 0,11 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (45 mg, 0,14 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) en DMF (2,0 ml) se calentó a 80 °C durante 15 minutos. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolina-1-ona**. ES/MS: *m/z* 668,1 [M+H]⁺.

[0249] Etapa 6. A una solución de 2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolina-1-ona (59,6 mg, 0,084 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,078 ml, 1,02 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El exceso de ácido trifluoroacético y el solvente se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml). A esto, se añadió etilendiamina (0,057 ml, 0,84 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolina-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 – 8,33 (m,

3H), 8,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 1,77 – 1,63 (m, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS $m/z = 538,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2 y Ejemplo 3 Preparación de 2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona y 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona

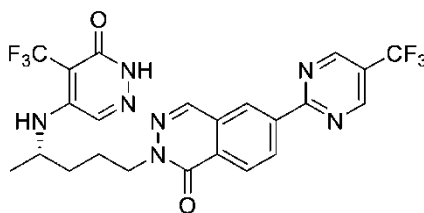


[0250] Etapa 1. Los Ejemplos 2 y 3 se separaron a través de SFC quiral (AD-H, 5 μ m, columna de 21 x 250 mm; 35 % EtOH como cosolvente; 100 bar; 40 °C). El primer pico de elución se asignó como la configuración (R) (**Ejemplo 2**), y el segundo pico de elución se asignó como la configuración (S) (**Ejemplo 3**). Los compuestos finales estaban libres de TFA.

[0251] Ejemplo 2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 – 8,33 (m, 3H), 8,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 1,77 – 1,63 (m, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 538,1 $[M+H]^+$.

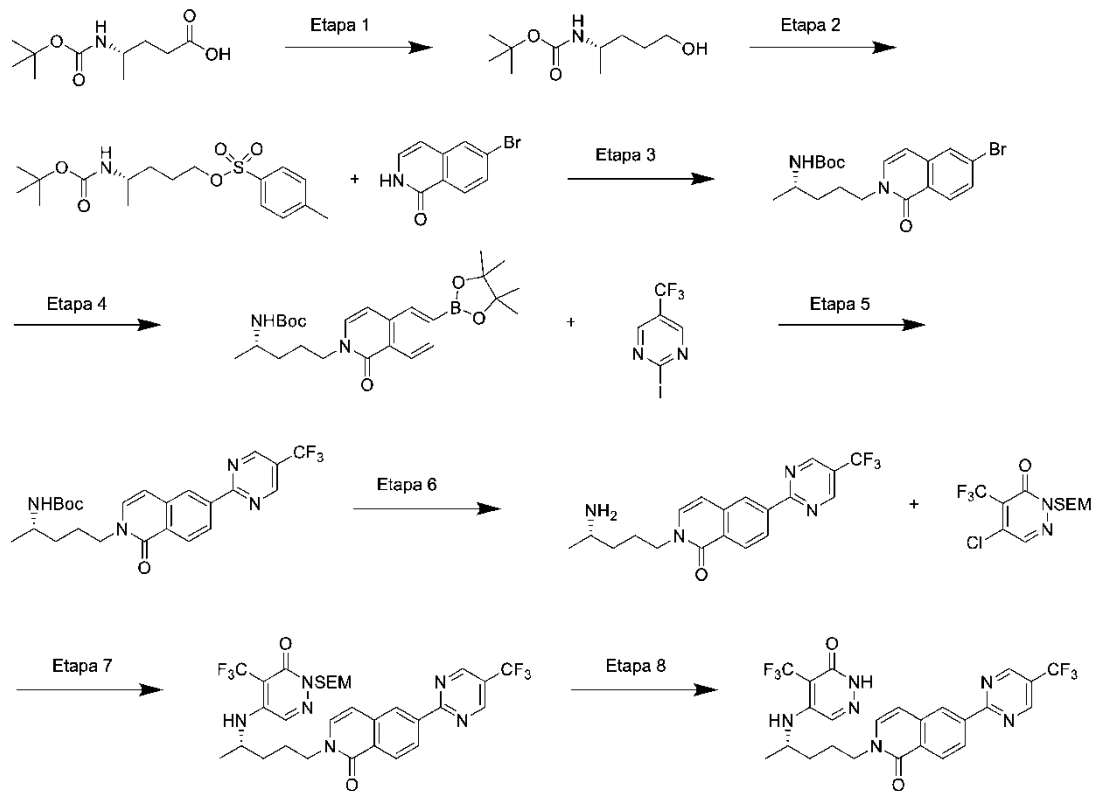
[0252] Ejemplo 3: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 – 8,33 (m, 3H), 8,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 1,77 – 1,63 (m, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 538,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6 [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ftalazin-1-ona

**Ejemplo 4**

[0253] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1, usando 6-bromo-2H-ftalazin-1-ona en lugar de 6-bromoisquinolin-1(2H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 9,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,35 (dd, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,55 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z: 540,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5 Preparación de 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 5**

[0254] Etapa 1. En un vial se colocaron ácido (4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino) pentanoico (1000 mg, 4,6 mmol) y trietilamina (0,642 ml, 4,6 mmol) en THF (44,4 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (0,44 ml, 4,6 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se filtró después para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (522 mg, 13,8 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de que la mezcla se agitó durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. La mezcla se extrajo después con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: *m/z* 204,498 [M+H].

[0255] Etapa 2. En un vial se colocaron N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*butilo (450 mg, 2,21 mmol) y trietilamina (0,62 ml, 4,43 mmol) en DCM (10,1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (422 mg, 2,21 mmol). Después de que la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentil]**. ES/MS *m/z*: 358,551 [M+H].

[0256] Etapa 3. En un vial se colocaron 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (175 mg, 0,94 mmol), [(4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentil]4-metilbencenosulfonato (335 mg, 0,94 mmol) y carbonato de cesio en DMF (3,7 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 411,125 [M+H].

[0257] Etapa 4. En un vial se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (314 mg, 0,77 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (63 mg, 0,077 mmol), acetato de potasio (226 mg, 2,30 mmol) y bis(pinacolato)diboro (292 mg, 1,15 mmol) en dioxano (3,19 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de Celite y se concentraron para dar **N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-isoquinolil]butil] carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 457,26 [M+H].

[0258] Etapa 5. En un vial se colocaron N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo (175 mg, 0,38 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (158 mg, 0,575 mmol), [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (12,5 mg, 0,019 mmol) y carbonato sódico acuoso 2M (0,58 ml, 1,15 mmol) en dioxano (3,5 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 horas, y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 477,247 [M+H].

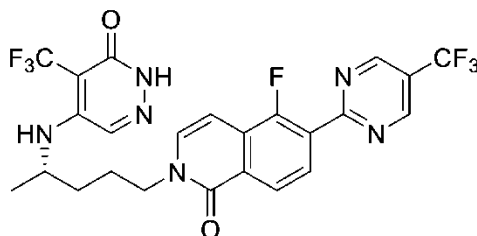
[0259] Etapa 6. En un vial se colocaron N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,25 mmol) y ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,5 mmol) en DCM (2,2 ml) y la mezcla

se agitó durante 1 h, y se concentró al vacío para dar a vacío para dar **2-[(4S)-4-aminopentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 377,702 [M+H].

[0260] Etapa 7. En un vial se colocaron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (123 mg, 0,38 mmol), 2-[(4S)-4-aminopentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (94 mg, 0,25 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,25 mmol) en DMF (0,71 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 669,33 [M+H].

[0261] Etapa 8. En un vial se colocaron 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,24 mmol) y ácido trifluoroacético (0,16 ml, 2,4 mmol) en DCM (10,7 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y después se concentró al vacío. El producto crudo resultante se disolvió en metanol (4,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,16 ml, 2,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para obtener **2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (dq, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 1,86 – 1,62 (m, 3H), 1,52 (dq, J = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 539,062.

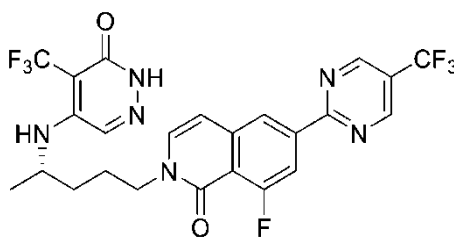
Ejemplo 6: 6-(2-(3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propil)fenil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona



Ejemplo 6

[0262] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-5-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **5-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,26 – 8,10 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 8,4, 7,4 Hz, 3H), 1,71 (ddt, J = 21,7, 13,9, 6,6 Hz, 3H), 1,51 (dq, J = 12,9, 6,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 557,002.

Ejemplo 7: 8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

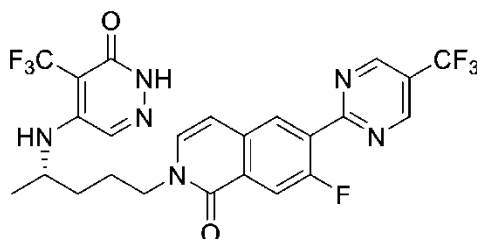


Ejemplo 7

[0263] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,07 (d, J = 12,8 Hz,

1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (tq, J = 15,1, 7,8, 7,0 Hz, 3H), 1,51 (dq, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 557,041.

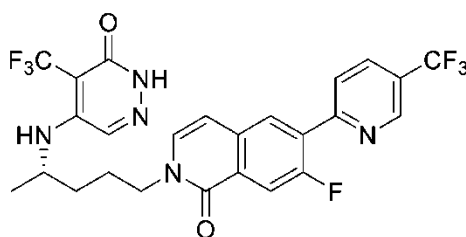
Ejemplo 8: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 8

[0264] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (dq, J = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,71 (ddt, J = 21,7, 13,8, 6,5 Hz, 3H), 1,52 (tt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 557,0.

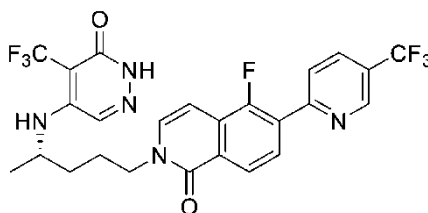
Ejemplo 9: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 9

[0265] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (dq, J = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,71 (dtq, J = 22,4, 15,2, 6,9 Hz, 3H), 1,51 (tt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 556,0.

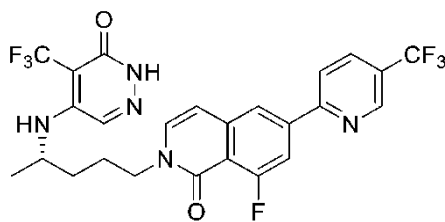
Ejemplo 10: 5-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 10

[0266] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-5-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona para dar **5-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 9,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 2H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (dq, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,7 Hz, 3H), 1,72 (dddd, J = 22,5, 15,2, 10,8, 6,4 Hz, 3H), 1,53 (tt, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 556,0.

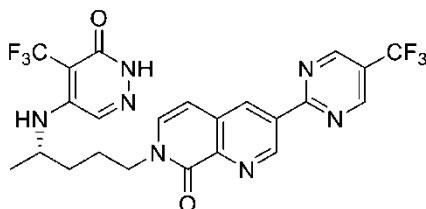
Ejemplo 11: 8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 11**

[0267] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona para dar **8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**.

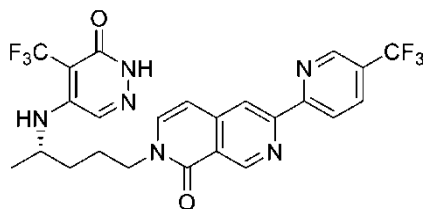
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,19 – 9,05 (m, 1H), 8,46 – 8,34 (m, 2H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 13,2, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 6,36 (dt, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,81 – 1,59 (m, 3H), 1,51 (dq, J = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 556,235.

Ejemplo 12: **7-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-3 [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,7-naftiridin-8-ona**

**Ejemplo 12**

[0268] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 3-bromo-7H-1,7-naftiridin-8-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona y 2-bromo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,49 (s, 2H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 3H), 1,82 – 1,63 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 540,0 [M+H]⁺.

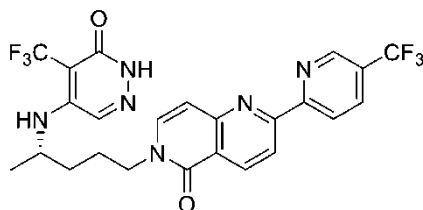
Ejemplo 13: 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6 [5 (trifluorometil)-2-piridil]-2,7-naftiridin-1-ona



Ejemplo 13

[0269] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1 usando 6-bromo-2H-2,7-naftiridin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 – 6,30 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 539,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6 [5-(trifluorometil)-2-piridil]-2,7-naftiridin-1-ona

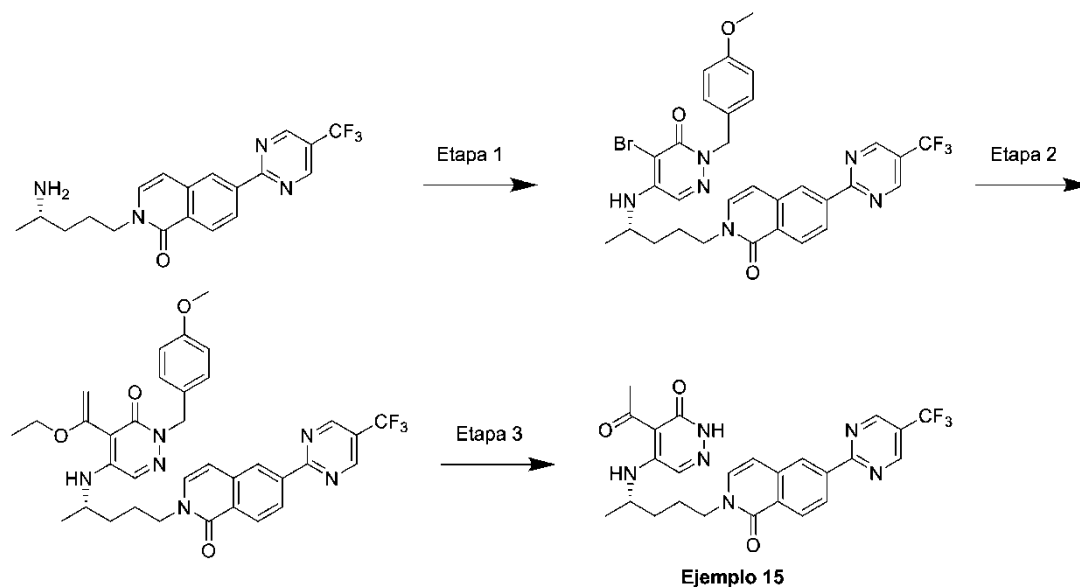


Ejemplo 14

[0270] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-6H-1,6-naftiridin-5-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,78 – 8,68 (m, 2H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,48 – 8,40 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J =

7,5 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 3H), 1,81 – 1,62 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS m/z : 539,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15 Preparación de (S)-2-(4-((5-acetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



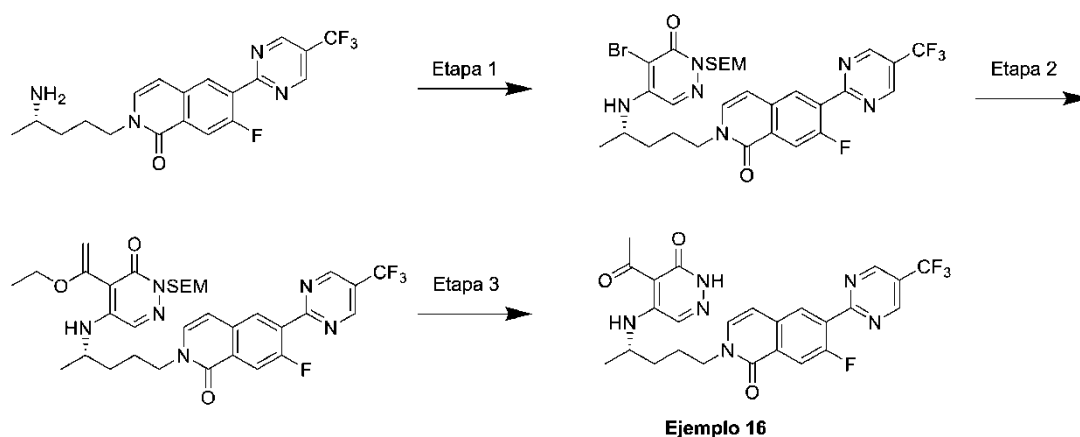
[0271] Etapa 1. En un vial se colocaron 2-[(4S)-4-aminopentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (200 mg, 0,53 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona (175 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,47 ml, 2,7 mmol) en DMF (2,5 ml). Después de agitar la mezcla a 110 °C durante 16 h, se cargó sobre el cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de DCM a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar 2-[(4S)-4-[[5-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidina -2-il]isoquinolina-1-ona. ES/MS m/z : 669,2 $[M+H]^+$.

[0272] Etapa 2. En un vial de reacción de microondas se colocaron (S)-2-(4-((5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0,15 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (108 mg, 0,30 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (17 mg,

0,015 mmol) y dioxano (1,5 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 20 segundos, se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Después, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró *in vacuo* y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0273] Etapa 3. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en la etapa 8 del Ejemplo 5, usando 2-[(4S)-4-[(5-acetil-6-oxo-1H-piridazin-4-il)amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona en lugar de (S)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino) pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,15 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 19,4, 6,7 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,94 – 1,72 (m, 2H), 1,61 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 513,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16 Preparación de (S)-2-(4-((5-acetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



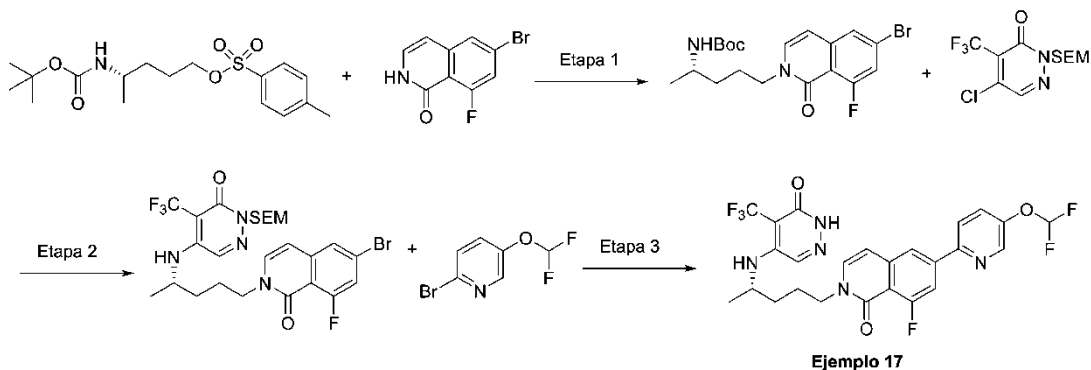
[0274] Etapa 1. En un vial se colocaron (S)-2-(4-aminopentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1(2H)-ona (117 mg, 0,30 mmol), 4-bromo-5-

cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona (202 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (0,52 ml, 3,0 mmol) en ACN (2,0 ml). Después de agitar la mezcla a 110 °C durante 16 h, se cargó sobre un cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de DCM a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(S)-2-(4-((5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ES/MS *m/z*: 697,3 [M+H]⁺.

[0275] Etapa 2. En un vial de reacción de microondas se colocaron (S)-2-(4-((5-bromo-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (6,0 mg, 0,0086 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (35 mg, 0,095 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,0 mg, 0,0036 mmol) y dioxano (1,0 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 20 segundos, se purgó con gas N₂ durante 5 minutos, y se colocó en el reactor de microondas, y se agitó a 130 °C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró *in vacuo* para proporcionar **(S)-2-(4-((5-(1-etoxivinil)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**.

[0276] Etapa 3. El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento descrito en la etapa 8 del Ejemplo 5, usando (S)-2-(4-((5-(1-etoxivinil)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de (S)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 10,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 0,89 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 531,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: Preparación de (S)-6-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



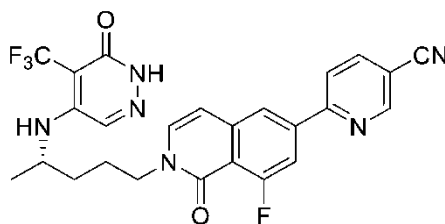
[0277] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (1,00 g, 4,13 mmol), 4-metilbencenosulfonato de [(4 S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentil] (1,77 g, 4,96 mmol) y carbonato de cesio (2,69 g, 8,26 mmol) en DMF (14,0 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 429,1 $[\text{M}+2+\text{H}]^{++}$.

[0278] Etapa 2. En un vial se colocaron *N*-[(1S)-4-(6-bromo-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (591 mg, 1,38 mmol) y ácido trifluoroacético (1,06 ml, 13,8 mmol) en DCM (14,0 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, se concentró al vacío. Después se añadió al mismo vial 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (682 mg, 2,07 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,92 mmol) en DMF (7,00 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-8-fluoro-2-[(4S)-4-[(6-oxo-5-**

(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 621,105 $[M+H]^+$.

[0279] Etapa 3. En un vial se colocaron 6-bromo-8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona (165 mg, 0,267 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (44 mg, 0,054 mmol), acetato potásico (79 mg, 0,80 mmol) y bis(pinacolato)diboro (101 mg, 0,40 mmol) en dioxano (3,00 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de carbonato sódico acuoso 2M (0,25 ml, 0,495 mmol) y 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (55,4 mg, 0,248 mmol). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. Al producto crudo se añadió después ácido trifluoroacético (1,65 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto resultante se disolvió en metanol (4,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,16 ml, 2,44 mmol) y se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **6-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentilo]isoquinolina-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,27 – 8,21 (m, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,62 – 7,23 (m, 1H), 6,77 – 6,67 (m, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 3H), 1,78 – 1,44 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 554,2 105 $[M+H]^+$.

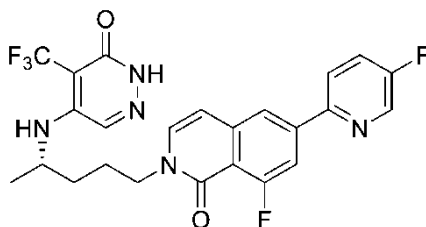
Ejemplo 18: (S)-6-(8-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)nicotinonitrilo



Ejemplo 18

[0280] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-cianopiridina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,21 – 9,11 (m, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 8,34 – 8,30 (m, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,90 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,60 (m, 1H), 6,45 – 6,18 (m, 1H), 4,18 – 3,88 (m, 5H), 1,89 – 1,39 (m, 4H), 1,20 – 1,12 (m, 3H). ES/MS m/z : 513,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

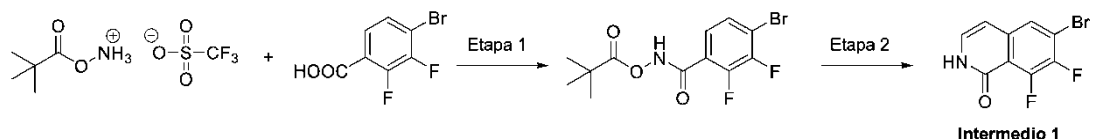
Ejemplo 19: (S)-8-fluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 19

[0281] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-fluoropiridina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 – 6,65 (m, 1H), 6,44 – 6,27 (m, 1H), 4,05 – 3,86 (m, 4H), 1,82 – 1,43 (m, 5H), 1,32 – 1,06 (m, 3H). ES/MS m/z : 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

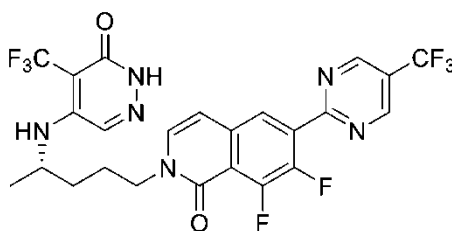
Intermedio 1 Preparación de 6-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona



[0282] Etapa 1. Se añadió a un vial ácido 4-bromo-2,3-difluoro-benzoico (1,03 g, 4,36 mmol), amino 2,2-dimetilpropanoato; ácido trifluorometanesulfónico (1,17 g, 4,36 mmol), HATU (1,74 g, 4,58 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,28 ml, 13,1 mmol) en DMF (11,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc para dar **4-bromo-2,3-difluoro-N-(pivaloiloxi)benzamida**. ES/MS m/z : 337,907 $[\text{M}+\text{H}]^{++}$.

[0283] Etapa 2. A un vial se añadió 2,2-dimetilpropanoato de [(4-bromo-2,3-difluoro-benzoil)amino] (459 mg, 1,37 mmol), acetato de vinilo (0,252 ml, 2,73 mmol), acetato de cesio (131 mg, 0,683 mmol) y dímero de dicloruro de (pentametilciclopentadienil)rodio(III) (65 mg, 0,137 mmol) en metanol (7,00 ml). La reacción se agita a 45 °C durante 8 horas y después se concentra al vacío para dar **6-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona** que se usó directamente en la etapa de alquilación. ES/MS m/z : 261,890 $[\text{M}+\text{H}]^{++}$.

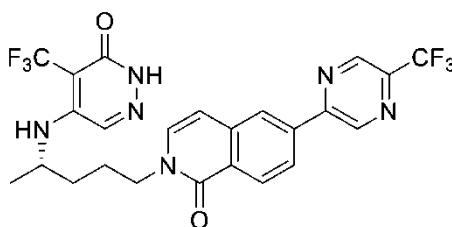
Ejemplo 20: **(S)-8-fluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**



Ejemplo 20

[0284] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,56 – 9,44 (m, 2H), 8,31 – 8,17 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,07 – 3,89 (m, 3H), 1,77 – 1,45 (m, 5H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 575,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 21

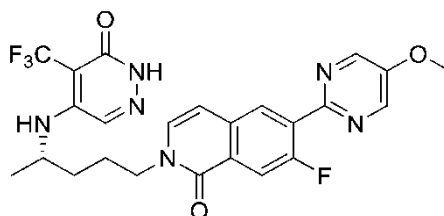
[0285] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5 con los siguientes cambios:

Etapas 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 4. La reacción se dejó proceder durante 18 horas en lugar de 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 5. Se usó 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se omitió el tratamiento acuoso. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,34 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 3H), 1,81 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 557,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22: Preparación de (S)-7-fluoro-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 22

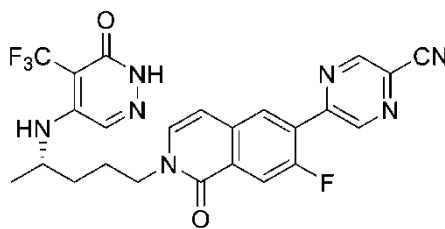
[0286] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, con los siguientes cambios:

Etapas 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 4. La reacción se agitó durante 3 horas en lugar de 1 h. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 5. Se usó 2-bromo-5-metoxi-pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se omitió el tratamiento acuoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 4H), 4,04 – 3,94 (m, 3H), 1,80 – 1,58 (m, 3H), 1,55 – 1,42 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: (S)-5-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)pirazina-2-carbonitrilo

**Ejemplo 23**

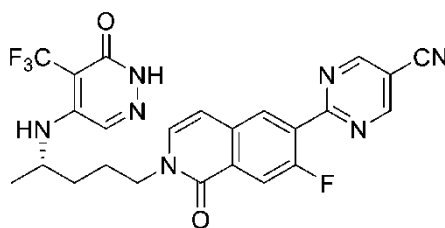
[0287] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, con los siguientes cambios:

Etapa 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapa 4. La reacción se dejó proceder durante 3 horas en lugar de 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5. Se usó 5-bromopirazina-2-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se omitió el tratamiento acuoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,32 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 514,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: **(S)-2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)pirimidina-5-carbonitrilo**

**Ejemplo 24**

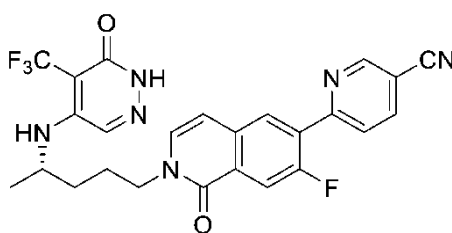
[0288] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, con los siguientes cambios:

Etapa 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapa 4. La reacción se dejó proceder durante 3 horas en lugar de 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5. Se usó 2-bromopirimidina-5-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se omitió el tratamiento acuoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 3H), 1,84 – 1,59 (m, 3H), 1,51 (dt, J = 18,8, 6,2 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 513,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: (S)-6-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)nicotino nitrilo



Ejemplo 25

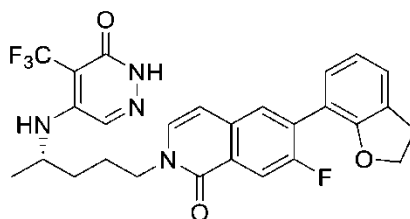
[0289] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, con los siguientes cambios:

Etapa 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapla 4. La reacción se dejó proceder durante 3 horas en lugar de 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 5. Se usó 6-bromopiridina-3-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se omitió el tratamiento acuoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,22 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 8,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 3H), 1,82 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 513,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: (S)-6-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



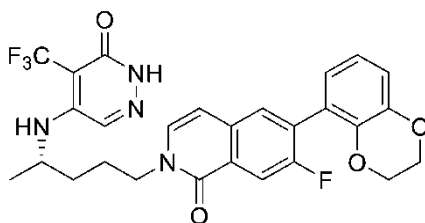
Ejemplo 26

[0290] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1, con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapla 2. Se usó ácido 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilborónico en lugar de ácido [5-(trifluorometil)-2-piridil]borónico.

Ejemplo 27: (S)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



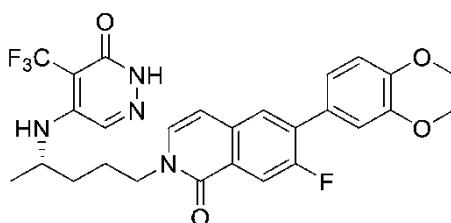
Ejemplo 27

[0291] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1, con los siguientes cambios:

Etapas 2. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usó ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilborónico en lugar de ácido [5-(trifluorometil)-2-piridil]borónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,40 – 6,30 (m, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 4H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 1,82 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28: (S)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



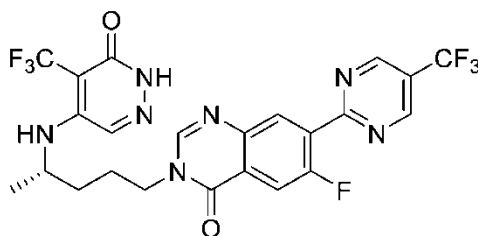
Ejemplo 28

[0292] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1, con los siguientes cambios:

Etapas 2. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usó 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido [5-(trifluorometil)-2-piridil]borónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 4H), 4,04 – 3,94 (m, 3H), 1,80 – 1,58 (m, 3H), 1,55 – 1,42 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545,3 [M+H]⁺.

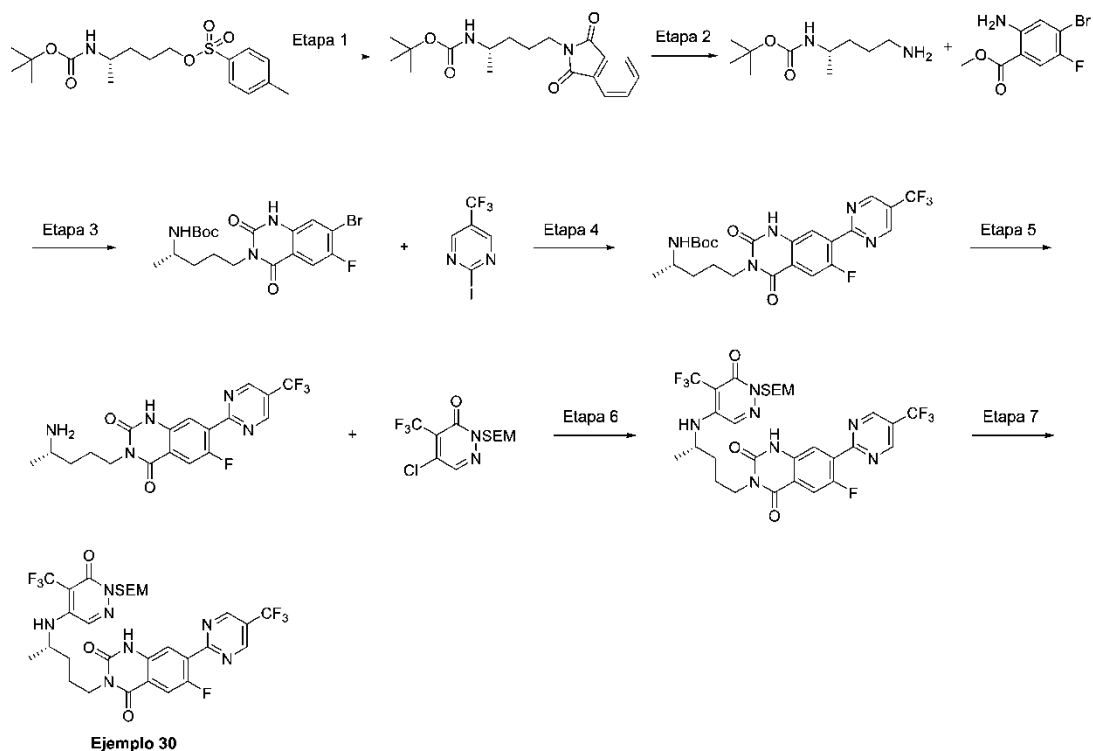
Ejemplo 29: (S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 29

[0293] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **(S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona** como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,41 – 6,26 (m, 1H), 4,11 – 3,88 (m, 3H), 1,83 – 1,62 (m, 3H), 1,62 – 1,42 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 558,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 30 Preparación de 6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-diona



[0294] Etapa 1. Se añadió sal de potasio de ftalimida (0,995 g, 5,37 mmol) a una solución de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil]4-metilbencenosulfonato (1,60 g, 4,48 mmol) en DMF (17,8 ml) y la solución resultante se calentó hasta 80 °C durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (aproximadamente 100 ml) y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración para producir ***N*-[(1S)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS *m/z*: 333,08 [M+H]⁺.

[0295] Etapa 2. Se añadió lentamente hidrazina (0,378 ml, 12,0 mmol) a una solución de *N*-[(1S)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,41 mmol) en EtOH (11,0 ml) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 45 min, en cuyo punto la formación de una cantidad significativa de precipitado blanco obstaculizó la agitación. Después, la suspensión se diluyó con MeOH (10,0 ml) y un gran exceso de Et₂O, y el precipitado blanco se eliminó por filtración. El filtrado se

concentró *in vacuo* para proporcionar **(S)-(5-aminopentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS *m/z*: 203,15 [M+H]⁺.

[0296] Etapa 3. Se añadió trietilamina (1,75 ml, 12,6 mmol) a una solución de trifosgeno (0,822 g, 2,77 mmol) y 2-amino-4-bromo-5-fluoro-benzoato de metilo (624 mg, 2,52 mmol) en DCM (20,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de *N*-[(1*S*)-4-amino-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo (390 mg, 1,93 mmol) como una solución en DCM (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, seguido de la adición de NaOMe (1,67 ml, 25 % en MeOH, 7,29 mmol). Después de 30 minutos adicionales de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. Al aceite crudo se añadió DCM (2,00 ml) y PhMe (20 ml), y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración para proporcionar ***N*-[(1*S*)-4-(7-bromo-6-fluoro-2,4-dioxo-1*H*-quinazolin-3-il)-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS *m/z*: 444,033 [M+H]⁺.

[0297] Etapa 4. Se añadió dioxano (5,00 ml) a un vial cargado con *N*-[(1*S*)-4-(7-bromo-6-fluoro-2,4-dioxo-1*H*-quinazolin-3-il)-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo (124 mg, 0,279 mmol), acetato de potasio (82 mg, 0,837 mmol), bis(pinacolato)diboro (106 mg, 0,419 mmol), y (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio(II) (20,4 mg, 0,028 mmol). La suspensión resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó hasta 80 °C durante 16 h. Después, a la mezcla de reacción se añadió 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (153 mg, 0,558 mmol) y Na₂CO₃ (0,419 ml, 2*N* en H₂O, 0,837 mmol) y la solución resultante se calentó después hasta 80 °C durante 2 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró *in vacuo*, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para proporcionar ***N*-[(1*S*)-4-[6-**

fluoro-2,4-dioxo-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolin-3-il]-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 512,11 [M+H]⁺.

[0298] Etapa 5. En un vial se colocaron *N*-[(1*S*)-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolin-3-il]-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (135 mg, 0,264 mmol) y ácido trifluoroacético (2,00 ml) en DCM (10,0 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, se concentró al vacío para dar **3-[(4*S*)-4-aminopentil]-6-fluoro-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolin-2,4-diona.** ES/MS m/z : 412,119 [M+H]⁺.

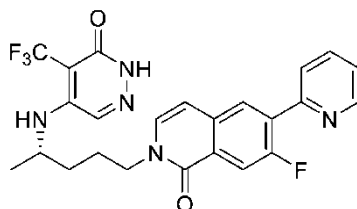
[0299] Etapa 6. En un vial se colocaron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (138 mg, 0,419 mmol), 3-[(4*S*)-4-aminopentil]-6-fluoro-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (115 mg, 0,279 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,486 ml, 2,79 mmol) en DMF (10,0 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **6-fluoro-3-[(4*S*)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-ona.** ES/MS m/z : 704,29 [M+H]⁺.

[0300] Etapa 7. En un vial se colocaron 6-fluoro-3-[(4*S*)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (136 mg, 0,193 mmol), y ácido trifluoroacético (1,48 ml, 19,3 mmol) en DCM (10,0 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar por 1 h, se concentró *in vacuo*. El producto crudo resultante se disolvió en metanol (5,00 ml) y se añadió etilendiamina (0,258 ml, 3,86 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se concentró *in vacuo*. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA)

para obtener **6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-diona**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,41 – 6,28 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,56 (m, 3H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 574,20 [M+H]⁺.

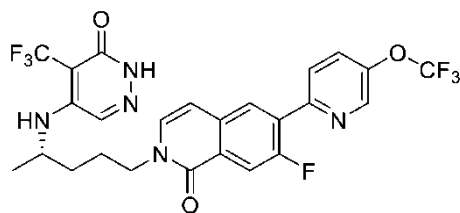
Ejemplo 31: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-(2-piridil)isoquinolin-1-ona



Ejemplo 31

[0301] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 2-bromopiridina en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-(2-piridil)isoquinolin-1-ona** (15 mg, 48 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,78 (ddd, J = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,71 (ddq, J = 24,2, 15,8, 8,8, 7,7 Hz, 3H), 1,50 (dq, J = 12,9, 6,7, 6,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 488,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]isoquinolin-1-ona

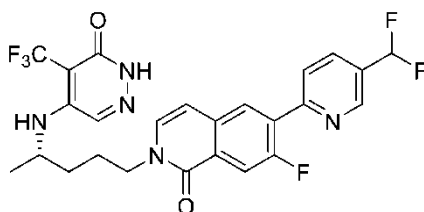


Ejemplo 32

[0302] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometoxi)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,88 (dt, J = 2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13 – 7,97 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,70 (ddt, J = 24,5, 15,7, 7,3 Hz, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 6-[5-(difluorometil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

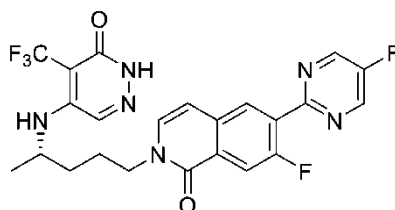


Ejemplo 33

[0303] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-(difluorometil)piridina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **6-[5-(difluorometil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,98 (p, J = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 8,3, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dq, J = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 6,4 Hz,

3H), 1,82 – 1,58 (m, 3H), 1,51 (dt, $J = 8,9, 6,1$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 538,2 $[M+H]^+$.

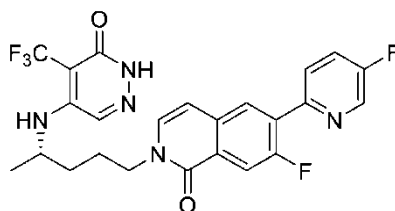
Ejemplo 34: 7-fluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 34

[0304] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **7-fluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 8,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,71 (dtd, $J = 22,2, 14,8, 13,7, 7,1$ Hz, 3H), 1,50 (dq, $J = 12,9, 6,3$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 507,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35: 7-fluoro-6-(5-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

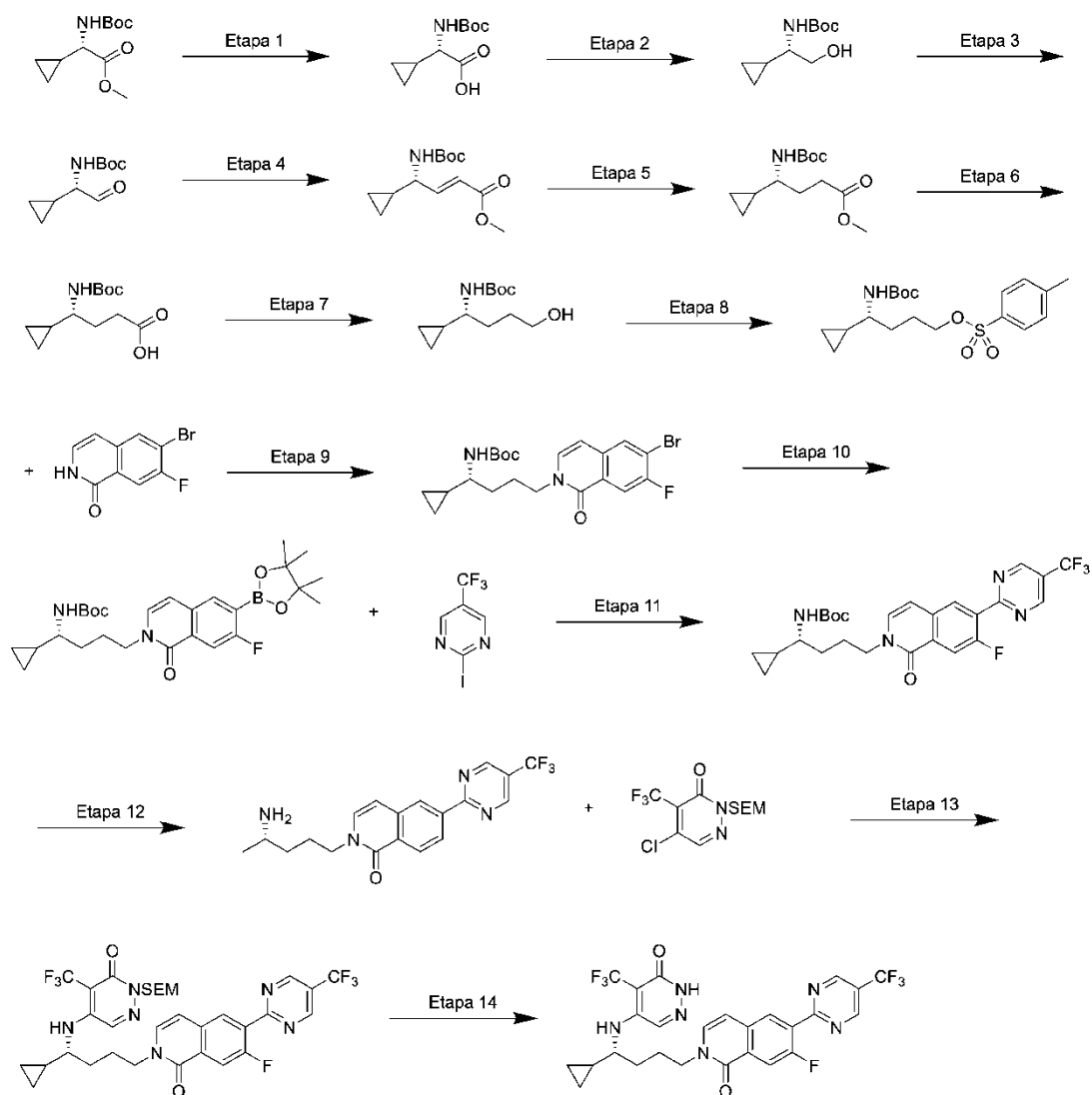


Ejemplo 35

[0305] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-fluoro-piridina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina para dar **7-fluoro-6-(5-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-**

piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolina-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,05 – 7,87 (m, 4H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,46 – 6,22 (m, 1H), 3,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,69 (ddp, $J = 22,3, 15,6, 6,7$ Hz, 3H), 1,50 (dq, $J = 13,0, 6,2$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36: 2-[(4*R*)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1*H*-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 36

[0306] Etapa 1. En un vial se colocaron (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-acetato de metilo (500 mg, 2,18 mmol) y solución de hidróxido de litio 1N (ac.) (5,45 ml, 5,45 mmol) en THF (17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de HCl 1 N (ac.), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **ácido (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-acético**. ES/MS *m/z* 159,701 [M-*terc*-butilo]⁻.

[0307] Etapa 2. En un vial se colocaron ácido (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-acético (468 mg, 2,17 mmol), trietilamina (0,303 ml, 2,17 mmol) y THF (21,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (0,208 ml, 2,17 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, la reacción se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (247 mg, 6,52 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. La mezcla se extrajo después con EtOAc (3x), se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: *m/z* 145,8 [M-*terc*-butilo]⁻.

[0308] Etapa 3. En un vial se colocó N-[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (378 mg, 1,88 mmol) en DCM (16,0 ml). La mezcla se calentó a 0 °C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1590 mg, 3,76 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de la conversión completa, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, se secó sobre

Na₂SO₄ y se concentró para dar **N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: *m/z* 143,8 [M-*terc*-butilo]⁻.

[0309] Etapa 4. En un vial se colocaron *N*-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de *terc*-butilo (374 mg, 1,88 mmol) y (trifenilfosforanililideno)acetato de metilo (941 mg, 2,82 mmol) en THF (15,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se concentró *in vacuo*, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **metil (E,4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilbut-2-but-2-enoato**. ES/MS: *m/z* 278,2 [M+Na]⁺.

[0310] Etapa 5. En un vial de presión se colocaron (E,4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilbut-2-but-2-enoato de metilo (255 mg, 0,999 mmol), *p*-toluenosulfonhidrazida (2790 mg, 15 mmol) y trihidrato de acetato de sodio (2718 mg, 20 mmol) en THF:H₂O (1:1, 12,9 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 8 h. Después de la conversión completa la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **(4R)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilbutanoato de metilo**. ES/MS: *m/z* 257,6 [M+H]⁺.

[0311] Etapa 6. En un vial se colocaron (4R)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butanoato de metilo (233 mg, 0,905 mmol) y solución de hidróxido de litio 1N (ac.) (2,26 ml, 2,26 mmol) en THF (7,06 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la conversión completa la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de HCl 1N (ac.), se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **ácido (4R)-4-(*terc*-ácido-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilbutanoico**. ES/MS *m/z* 187,761 [M-*terc*-butilo]⁻.

[0312] Etapa 7. En un vial se colocaron ácido (4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butanoico (220 mg, 0,904 mmol), y trietilamina (0,126 ml, 0,904 mmol) en THF (8,73 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió cloroformiato de etilo (0,087 ml, 0,904 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 min a 0 °C, se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (103 mg, 2,71 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. La mezcla se extrajo después con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1*R*)-1-ciclopropil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: *m/z* 229,6 [M+H]⁺.

[0313] Etapa 8. En un vial se colocaron N-[(1*R*)-1-ciclopropil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*butilo (193 mg, 0,842 mmol) y trietilamina (0,235 ml, 1,68 mmol) en DCM (3,85 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (160 mg, 0,842 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **4-metilbencenosulfonato de [(4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butil]**. ES/MS *m/z*: 406,1 [M+Na]⁺.

[0314] Etapa 9. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2*H*-isoquinolin-1-ona (110 mg, 0,454 mmol), 4-metilbencenosulfonato de [(4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butil] (209 mg, 0,545 mmol) y carbonato de cesio (296 mg, 0,909 mmol) en DMF (2,20 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc

(3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1R)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-ciclopropil-butyl]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 455,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0315] Etapa 10. En un vial se colocaron *N*-[(1R)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-ciclopropil-butyl]carbamato de *terc*-butilo (181 mg, 0,399 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (33 mg, 0,0399 mmol), acetato de potasio (118 mg, 1,2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (152 mg, 0,599 mmol) en dioxano (1,70 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de Celite® y se concentraron para dar **N-[(1R)-1-ciclopropil-4-[7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-isoquinolil]butilo]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 501,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0316] Etapa 11. En un vial se colocaron *N*-[(1R)-1-ciclopropil-4-[7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-isoquinolil]butyl]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,4 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (164 mg, 0,6 mmol), [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (13 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico acuoso 2M (0,6 ml, 1,2 mmol) en dioxano (3,61 ml). Después de que la mezcla se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar durante 2 hora, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1R)-1-ciclopropil-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butyl]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 521,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

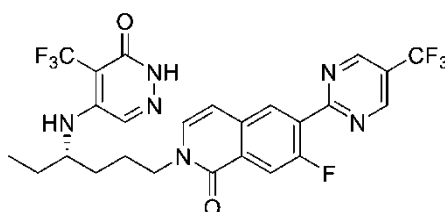
[0317] Etapa 12. En un vial se colocaron *N*-[(1*R*)-1-ciclopropil-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *tert*-butilo (196 mg, 0,377 mmol) y ácido trifluoroacético (0,288 ml, 3,77 mmol) en DCM (3,30 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar por 1 h, se concentró al vacío para dar **2-[(4*R*)-4-amino-4-ciclopropil-butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: *m/z* 421,1 [M+H]⁺.

[0318] Etapa 13. En un vial se colocaron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (185 mg, 0,564 mmol), 2-[(4*R*)-4-amino-4-ciclopropil-butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (158 mg, 0,376 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,327 ml, 1,88 mmol) en DMF (1,10 ml). Después de que la mezcla se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar durante 1 hora, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **2-[(4*R*)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS *m/z*: 713,3 [M+H]⁺.

[0319] Etapa 14. En un vial se colocaron 2-[(4*R*)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (169 mg, 0,237 mmol) y ácido trifluoroacético (0,181 ml, 2,7 mmol) en DCM (10,4 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar durante 1 hora, se concentró al vacío. El producto crudo resultante se disolvió en metanol (4,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,159 ml, 2,437 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **2-[(4*R*)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1*H*-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

12,40 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 9,0, 3,8$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 1,72 (d, $J = 40,1$ Hz, 4H), 1,10 (tt, $J = 8,2, 3,4$ Hz, 1H), 0,50 (dp, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 0,38 (tt, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 0,25 (ddq, $J = 18,6, 9,3, 4,6$ Hz, 2H). ES/MS m/z : 508,3 $[M+H]^+$.

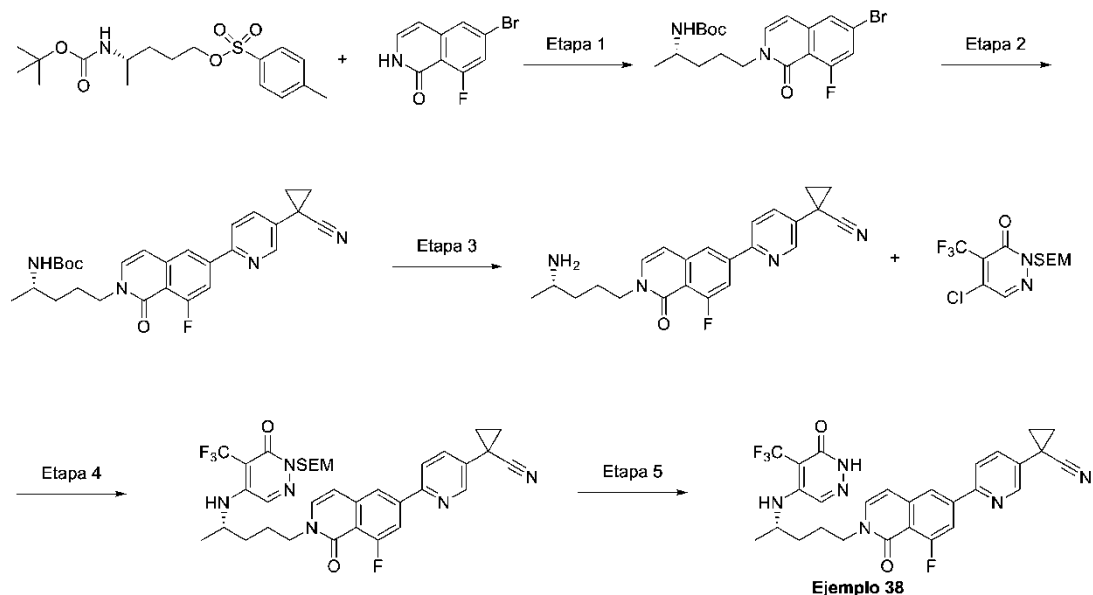
Ejemplo 37: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 37

[0320] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 6, usando *N*-[(1S)-1-formilpropil]carbamato de *terc*-butilo en lugar de *N*-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de *terc*butilo para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,57 (tt, $J = 14,4, 8,0$ Hz, 4H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 571,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38: 1-[6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



[0321] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg, 2,48 mmol), 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4(*terc*-butoxicarbonilamino)pentil] (886 mg, 2,48 mmol) y carbonato de cesio (1346 mg, 4,13 mmol) en DMF (9,76 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 429,047 [M+2+H]⁺⁺.

[0322] Etapa 2. En un vial se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,234 mmol), tetrahidroxidiboro (62,9 mg, 0,702 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (9,21 mg, 0,0117 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11,2 mg, 0,0234 mmol) y acetato de potasio (68,9 mg, 0,702 mmol) en EtOH (3,9 ml). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos y se agitó a 80 °C hasta que se observó la conversión completa a ácido borónico. Después de la conversión completa al ácido borónico, se añadió una solución de carbonato de potasio acuoso 1,8 M (0,39 ml, 0,702 mmol) seguida de 1-(6-bromo-3-piridil) ciclopropanocarbonitrilo (57,4 mg, 0,257 mmol). La

reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Al finalizar, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-[6-[5-(1-cianociclopropil)-2-piridil]-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil]-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 491,249 [M+H]⁺.

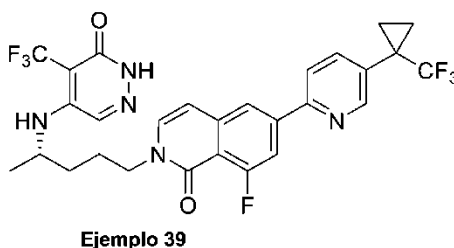
[0323] Etapa 3. En un vial se colocaron *N*-[(1S)-4-[6-[5-(1-cianociclopropil)-2-piridil]-8-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil]-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (34 mg, 0,069 mmol) y ácido trifluoroacético (0,053 ml, 0,69 mmol) en DCM (0,89 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar por 1 h, se concentró al vacío para dar **1-[6-[2-[(4S)-4-aminopentil]-8-fluoro-1-oxo-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo**. ES/MS: *m/z* 391,1 [M+H]⁺.

[0324] Etapa 4. En un vial se colocaron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil) piridazin-3-ona (34,1 mg, 0,104 mmol), 1-[6-[2-[(4S)-4-aminopentil]-8-fluoro-1-oxo-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (27 mg, 0,069 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) en DMF (2,04 ml). Después de que la mezcla se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar durante 1 hora, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **1-[6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo**. ES/MS *m/z*: 683,4 [M+H]⁺.

[0325] Etapa 5. En un vial se colocaron 1-[6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (34 mg, 0,05 mmol) y ácido trifluoroacético (0,038 ml, 0,5 mmol) en DCM (2,2 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar durante 1 hora, se concentró al vacío. El producto crudo resultante se disolvió en metanol (4,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,033 ml, 0,5 mmol). Después de que

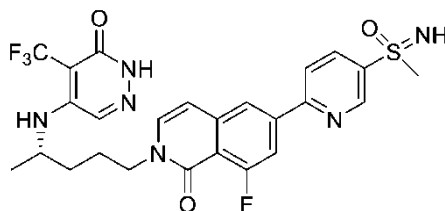
la mezcla se dejó agitar durante 15 min, se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **1-[6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,34 – 8,08 (m, 2H), 8,02 – 7,81 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 6,36 (dt, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,60 (m, 4H), 1,50 (dq, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 553,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: 8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-piridil]isoquinolin-1-ona



[0326] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-cloro-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridina en lugar de 1-(6-bromo-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo para dar **8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 13,3, 1,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 6,36 (dt, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 13,2, 7,1 Hz, 3H), 1,69 (tt, J = 16,3, 7,4 Hz, 3H), 1,51 (dt, J = 11,4, 6,1 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 1,31 – 1,25 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 596,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: 8-fluoro-6-[5-(metilsulfonimidoil)-2-piridil]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

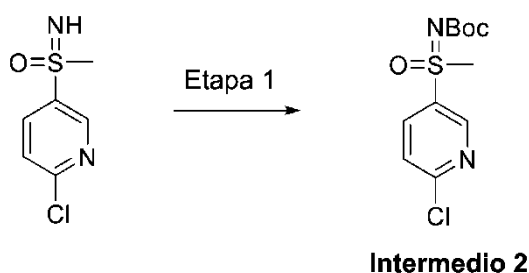


Ejemplo 40

[0327] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando el Intermedio 2 en lugar de 1-(6-bromo-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo para dar **8-fluoro-6-[5-(metilsulfonimidoil)-2-piridil]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,19 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 13,1, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,68 (td, J = 13,8, 6,9 Hz, 3H), 1,51 (dt, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 565,3 $[M+H]^+$.

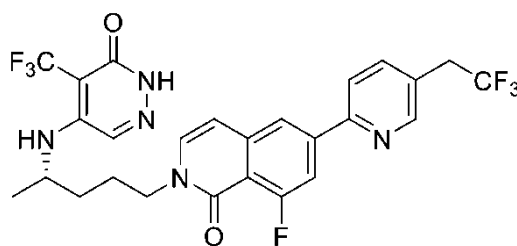
Intermedio 2: Preparación de N-[(6-cloro-3-piridil)-metil-oxo-lambda6-sulfanilideno]carbamato de *terc*-butilo



[0328] Etapa 1. En un vial se colocaron (6-cloro-3-piridil)-imino-metil-oxo-lambda6-sulfano (300 mg, 1,57 mmol) y *t*-butóxido de potasio 1M (solución de THF, 1,89 ml, 1,89 mmol) en THF (3,65 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar, se añadió dicarbonato de *terc*-butilo

(687 mg, 3,15 mmol). La reacción se dejó agitar durante 4 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(6-cloro-3-piridil)-metil-oxo-lambda6-sulfanilideno]carbamato de terc-butilo**. ES/MS *m/z*: 290,965 [M+H]⁺.

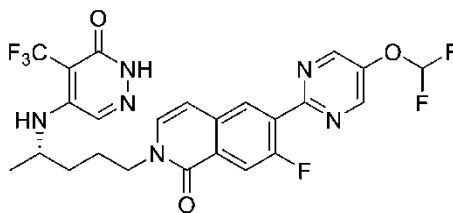
Ejemplo 41: 8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 41

[0329] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina en lugar de 1-(6-bromo-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo para dar **8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 9,4, 6,8 Hz, 3H), 3,84 (q, J = 11,5 Hz, 2H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 570,3 [M+H]⁺.

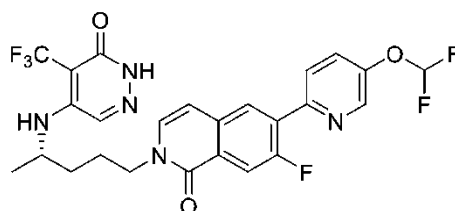
Ejemplo 42: 6-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 42

[0330] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **6-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,29 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,83 – 1,62 (m, 3H), 1,52 (q, J = 5,2, 4,5 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 555,3 [M+H]⁺.

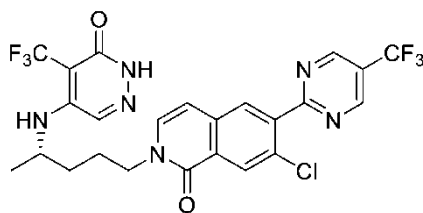
Ejemplo 43: 6-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 43

[0331] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **6-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,23 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,85 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,38 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 554,3 [M+H]⁺.

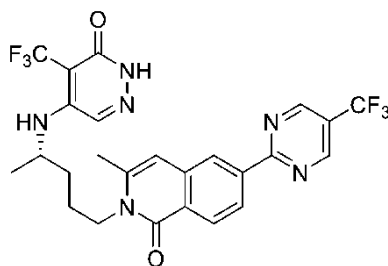
Ejemplo 44: Preparación de 7-cloro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 44

[0332] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-7-cloroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **7-cloro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,53 – 9,48 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,41 – 6,30 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 1,80 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45: Preparación de 3-metil-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

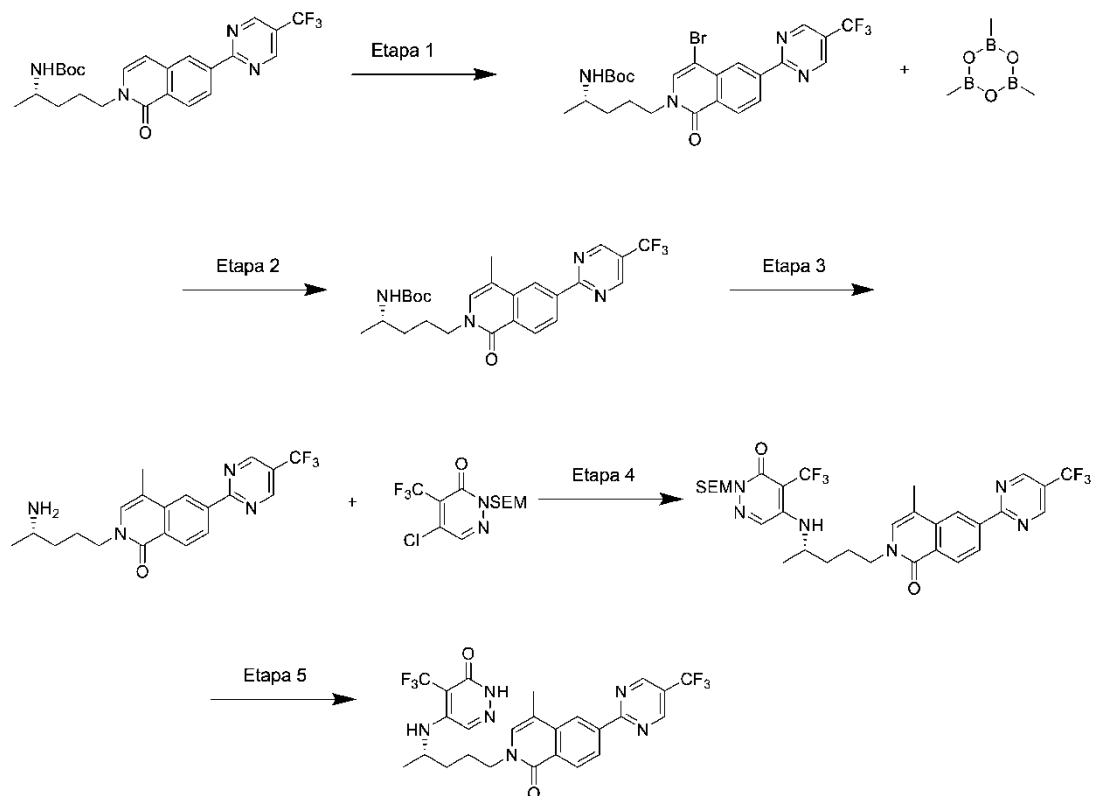


Ejemplo 45

[0333] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para dar **3-metil-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,42 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,73 (s,

1H), 6,44 – 6,37 (m, 1H), 4,13 – 3,95 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,80 – 1,54 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 553,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46: Preparación de 4-metil-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 46

[0334] Etapa 1. Se disolvió N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,60 mmol) en THF (3,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se añadió N-bromosuccinimida (160 mg, 0,9 mmol) y la reacción se agitó durante 1h. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-70 % de hexanos para proporcionar N-[(1S)-4-[4-bromo-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-metil-butil]carbamato de terc-butilo. ES/MS: m/z 555,13/557,08 $[M+H]^+$.

[0335] Etapa 2. A un vial se cargó N-[(1S)-4-[4-bromo-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-metil-butyl]carbamato de *terc*-butilo (102 mg, 0,17 mmol) y [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (6,0 mg, 0,009 mmol). El vial se purgó con nitrógeno seco y se cargó con dioxano (1,0 ml), carbonato de potasio acuoso 1,8 M (0,19 ml, 0,35 mmol) y trimetilboroxina (0,05 ml, 0,35 mmol). La reacción después se agitó a 100 °C durante 16 horas antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite. El filtrado se evaporó y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-70 % de hexanos, después MeCN en hexanos 0-35 % para producir **N-[(1S)-1-metil-4-[4-metil-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butyl]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 491,2 [M+H]⁺.

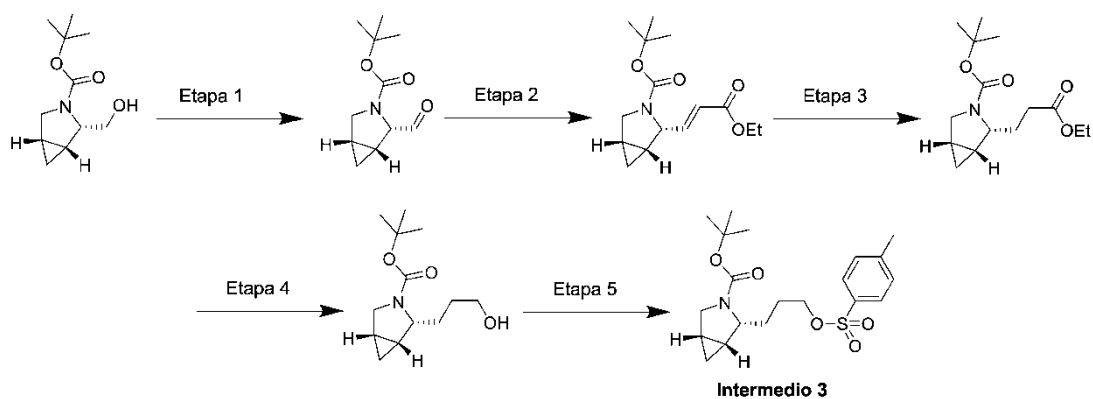
[0336] Etapa 3. En un vial se colocaron N-[(1S)-1-metil-4-[4-metil-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butyl]carbamato de *terc*-butilo (61 mg, 0,12 mmol) y ácido trifluoroacético (0,09 ml, 1,2 mmol) en DCM (2,0 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar por 1 h, se concentró al vacío para dar **2-[(4S)-4-aminopentil]-4-metil-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona** que se usó directamente en la siguiente etapa.

[0337] Etapa 4. En un vial se colocaron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (46 mg, 0,14 mmol), 2-[(4S)-4-aminopentil]-4-metil-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,12 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,73 mmol) en ACN (0,50 ml). Después de calentar la mezcla a 60 °C y se dejó agitar durante 18 h, se inactivó con 10 % de hidrógeno sulfato de potasio acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo* para dar **4-metil-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-**

(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona que se usó directamente en la siguiente etapa.

[0338] Etapa 5. En un vial se colocaron 4-metil-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (80 mg, 0,12 mmol) y ácido trifluoroacético (0,09 ml, 1,2 mmol) en DCM (2,0 ml). Después de que la mezcla se dejó agitar durante 1 hora, se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en metanol (1,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,08 ml, 1,2 mmol). Después de que la mezcla se dejó agitar durante 1 hora, se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para obtener **4-metilo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,45 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,40 – 6,32 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z: 553,3 [M+H]⁺.

Intermedio 3: Preparación de (1R,2R,5S)-2-[3-(p-tolilsulfoniloxi)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



[0339] Etapa 1. Se disolvió (1R,2S,5S)-2-(hidroximetil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 3,5 mmol) en DCM

(18,0 ml) y la solución se agitó a 0 °C. Se añadió DMP (2,99 g, 7,0 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h, en cuyo punto se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y los sólidos se eliminaron mediante filtración. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a un sólido blanco. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **(1R,2S,5S)-2-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 156,28 [M-*t*Bu]⁻.

[0340] Etapa 2. Se disolvió (1R,2S,5S)-2-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 2,6 mmol) en DCM (15,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se añadió (trifenilfosforil)acetato de etilo (1,37 g, 3,90 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h, en cuyo punto se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 70 % EtOAc) para dar **(1R,2R,5S)-2-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 282,12 [M+H]⁺.

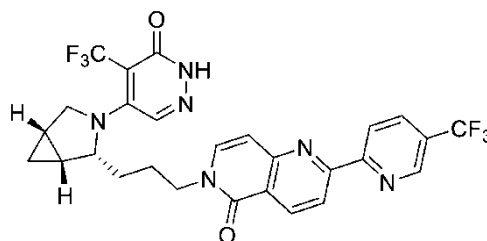
[0341] Etapa 3. Se lavaron cuidadosamente con nitrógeno (1R,2R,5S)-2-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (710 mg, 2,4 mmol) y Pd/C al 10 % (húmedo, 70 mg) y, después, se suspendieron en EtOH (10,0 ml). La reacción se purgó con nitrógeno y después se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se evaporó para producir un aceite gris. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 30 % EtOAc) para dar **(1R,2R,5S)-2-(3-etoxi-3-oxo-propil)-3-**

azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo. ES/MS *m/z*: 306,20 [M+H+Na]⁺.

[0342] Etapa 4. Se disolvió (1R,2R,5S)-2-(3-etoxi-3-oxo-propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 1,5 mmol) en THF (8,0 ml) y se añadió MeOH (0,06 ml, 1,5 mmol). Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una suspensión de borohidruro de litio (94,0 mg, 4,5 mmol) en THF (8,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, en cuyo punto se añadió una porción adicional de borohidruro de litio sólido (160 mg, 7,4 mmol). La reacción se agitó durante 16 h adicionales y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de 10 % de sulfato de hidrógeno de potasio acuoso. La mezcla se extrajo tres veces más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Las capas orgánicas se filtraron y se evaporaron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 60 % de EtOAc) para obtener **(1R,2R,5S)-2-(3-hidroxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.** ES/MS *m/z*: 242,10 [M+H]⁺.

[0343] Etapa 5. Se disolvió (1R,2R,5S)-2-(3-hidroxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,70 mmol) en DCM (5,0 ml) y se trató con TEA (0,22 ml, 1,6 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (160 mg, 0,84 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 h, en cuyo punto se añadió 10 % de hidrogenosulfato de potasio acuoso y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron para proporcionar un aceite ámbar. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 60 % EtOAc) para dar **(1R,2R,5S)-2-[3-(*p*-tolilsulfonilo)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *terc*-butilo.** ES/MS *m/z*: 396,15 [M+H]⁺.

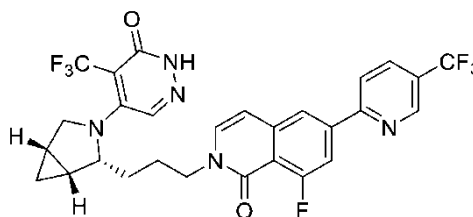
Ejemplo 47: Preparación de 6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,6-naftiridin-5-ona



Ejemplo 47

[0344] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-6H-1,6-naftiridin-5-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona y (1R,2R,5S)-2-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo (**Intermedio 3**) para dar **6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-1,6-naftiridin-5-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,19 – 9,13 (m, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 10,4, 4,6 Hz, 1H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,30 – 1,16 (m, 1H), 0,68 – 0,58 (m, 1H), 0,40 – 0,30 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 577,3 [M+H]⁺.

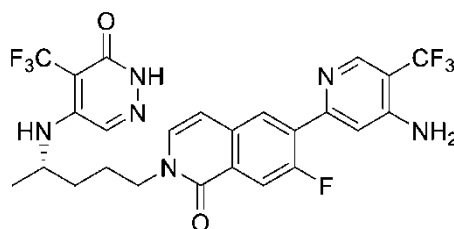
Ejemplo 48: 8-fluoro-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 48

[0345] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 8, usando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 1-(6-bromo-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo y (1R,2R,5S)-2-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3**) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil] para dar **8-fluoro-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,12 (dt, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 8,45 – 8,36 (m, 2H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 8,9, 3,9 Hz, 1H), 4,09 – 3,87 (m, 3H), 3,68 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 1H), 1,86 (tt, J = 8,0, 4,4 Hz, 2H), 1,70 (td, J = 9,0, 8,6, 4,6 Hz, 2H), 1,22 (qd, J = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 0,63 (td, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 0,35 (q, J = 4,3 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 594,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5 (trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

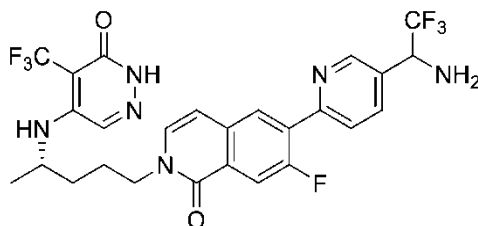


Ejemplo 49

[0346] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **6-[4-amino-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 – 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H),

7,28 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 1,84 – 1,41 (m, 5H), 1,18 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H). ES/MS: m/z 571,3 $[M+H]^+$.

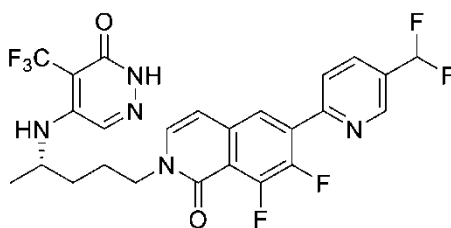
Ejemplo 50: 6-[5-(1-amino-2,2,2-(trifluoro-etil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 50

[0347] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona y 1-(6-cloro-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanamina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar **6-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, $J = 10,2, 7,0$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,6, 3,8$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 1,83 – 1,41 (m, 5H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 585,3 $[M+H]^+$.

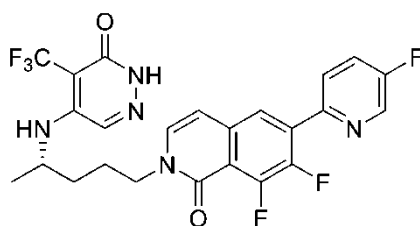
Ejemplo 51 (S)-6-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 51

[0348] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometil)piridina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,02 – 8,96 (m, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,26 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,44 – 6,26 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 556,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

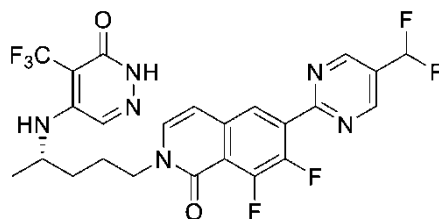
Ejemplo 52 (S)-7,8-difluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 52

[0349] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-fluoropiridina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-7,8-difluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,89 – 8,71 (m, 1H), 8,08 – 7,78 (m, 5H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,67 (m, 1H), 6,43 – 6,25 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 1H), 1,79 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

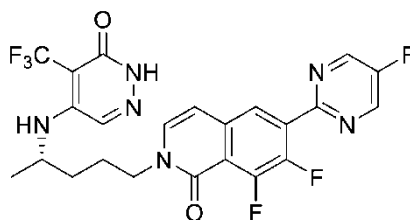
Ejemplo 53 (S)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 53

[0350] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,35 – 9,20 (m, 2H), 8,25 – 8,17 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 6,86 – 6,77 (m, 1H), 6,47 – 6,27 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 1,79 – 1,61 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 557,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54 (S)-7,8-difluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

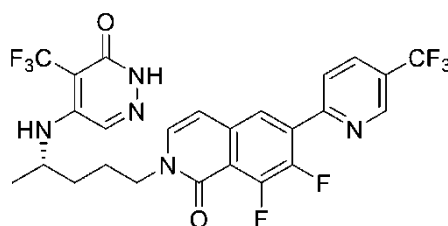


Ejemplo 54

[0351] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-

fluoropirimidina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-7,8-difluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 1H), 6,40 – 6,27 (m, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 1,79 – 1,60 (m, 3H), 1,51 (dt, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 523,5 [M+H]⁺.

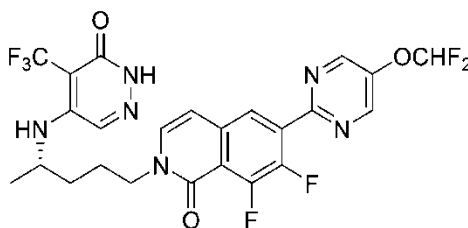
Ejemplo 55 (S)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 55

[0352] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **56 (S)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,24 – 9,09 (m, 1H), 8,49 – 8,38 (m, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 6,82 – 6,71 (m, 1H), 6,41 – 6,26 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 574,2 [M+H]⁺.

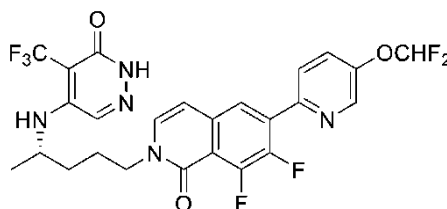
Ejemplo 56 (S)-6-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 56

[0353] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,20 – 8,08 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,50 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 3H), 1,78 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 573,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: (S)-6-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

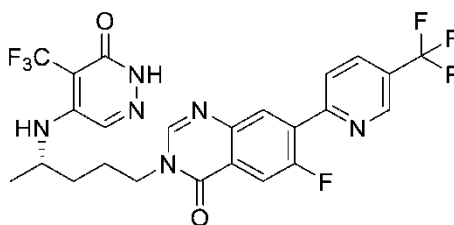


Ejemplo 57

[0354] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en lugar de 2-bromo-5-

(trifluorometil)piridina y 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,44 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,81 – 6,65 (m, 1H), 6,48 – 6,22 (m, 1H), 4,10 – 3,80 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

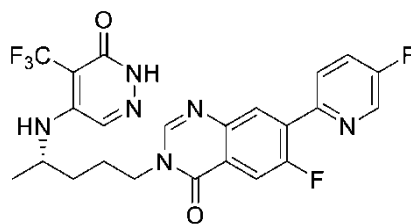
Ejemplo 58: (S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 58

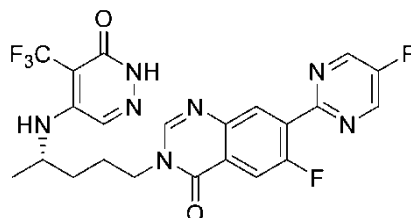
[0355] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,19 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,43 – 6,24 (m, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 3H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 557,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59: (S)-6-fluoro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona

**Ejemplo 59**

[0356] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-fluoro-piridina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-fluoro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,9, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 3H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 3H), 1,80 – 1,62 (m, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 507,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

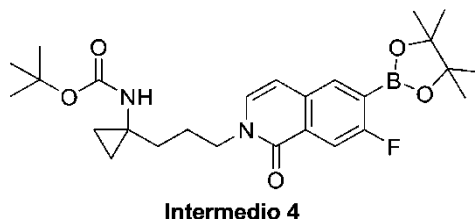
Ejemplo 60: 6-fluoro-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

**Ejemplo 60**

[0357] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-bromo-5-fluoro-pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona para dar **6-fluoro-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,12 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,05 –

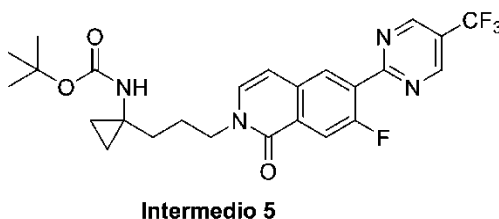
3,93 (m, 3H), 1,84 – 1,62 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 508,20 $[M+H]^+$.

Intermedio 4: Preparación de (1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo



[0358] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando (1-(3-hidroxipropil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo y 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo en la etapa 2 y 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 3, respectivamente, para dar **(1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 487,2 $[M+H]^+$.

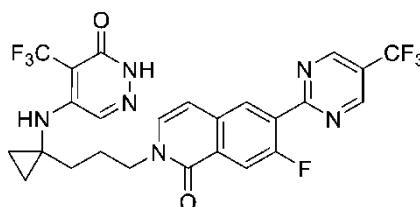
Intermedio 5: Preparación de (1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo



[0359] En un vial se colocaron (1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 0,14 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (37 mg, 0,20 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol) en dioxano (1,0 ml) y Na_2CO_3 ac. (2M, 0,3 ml). La

mezcla se sometió a ultrasonidos durante 20 segundos, se purgó con N₂ durante 20 segundos, y se agitó a 110 °C durante 16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice (100 % de hexanos a 10 % EtOAc) para dar **(1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo** (45 mg, 66 %). ES/MS: m/z 507,2 [M+H]⁺.

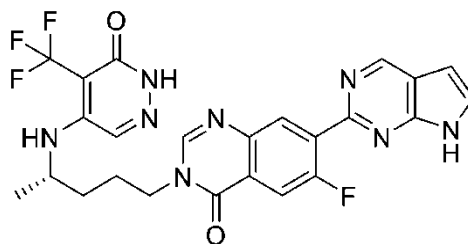
Ejemplo 61: 7-fluoro-2-(3-(1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopropil)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 61

[0360] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando (1-(3-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)propil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo para dar **7-fluoro-2-(3-(1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopropil)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,24 – 7,92 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,92 – 1,33 (m, 4H), 0,85 (m, 4H). ES/MS: m/z 569,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 62: 6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-il)quinazolin-4-ona



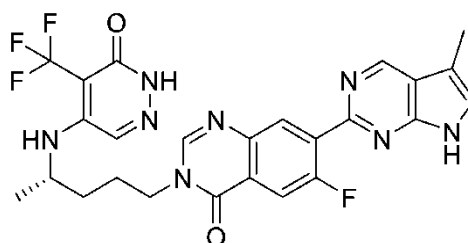
Ejemplo 62

[0361] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usa 2-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,55 – 12,27 (m, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 2H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 6,77 – 6,64 (m, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 3H), 1,85 – 1,62 (m, 3H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63: 6-fluoro-7-(5-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona



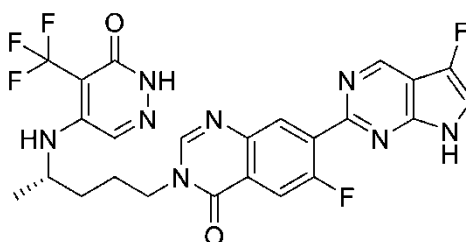
Ejemplo 63

[0362] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapla 3. Se usa 2-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,07 – 7,81 (m, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,82 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 543,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64: 6-fluoro-7-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona



Ejemplo 64

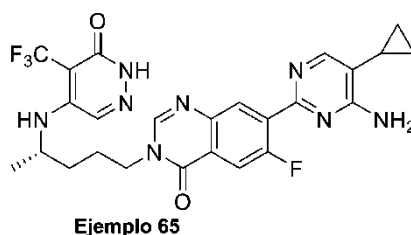
[0363] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapla 3. Se usa 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H),

7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,72 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,39 – 6,32 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 3H), 1,79 – 1,65 (m, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 547,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65: 7-(4-amino-5-ciclopropil-pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

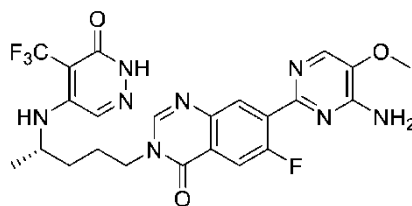


[0364] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usa 2-cloro-5-ciclopropil-pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,38 – 6,27 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 1,81 – 1,63 (m, 4H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02 – 0,94 (m, 2H), 0,84 – 0,69 (m, 2H). ES/MS m/z : 545,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66: 7-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona



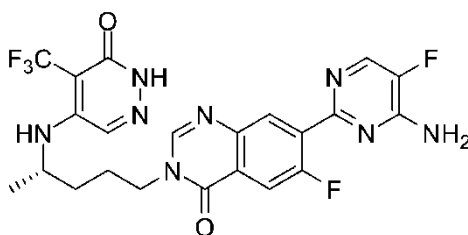
Ejemplo 66

[0365] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapa 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapa 3. Se usa 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,91 – 1,62 (m, 3H), 1,61 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67: 7-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona



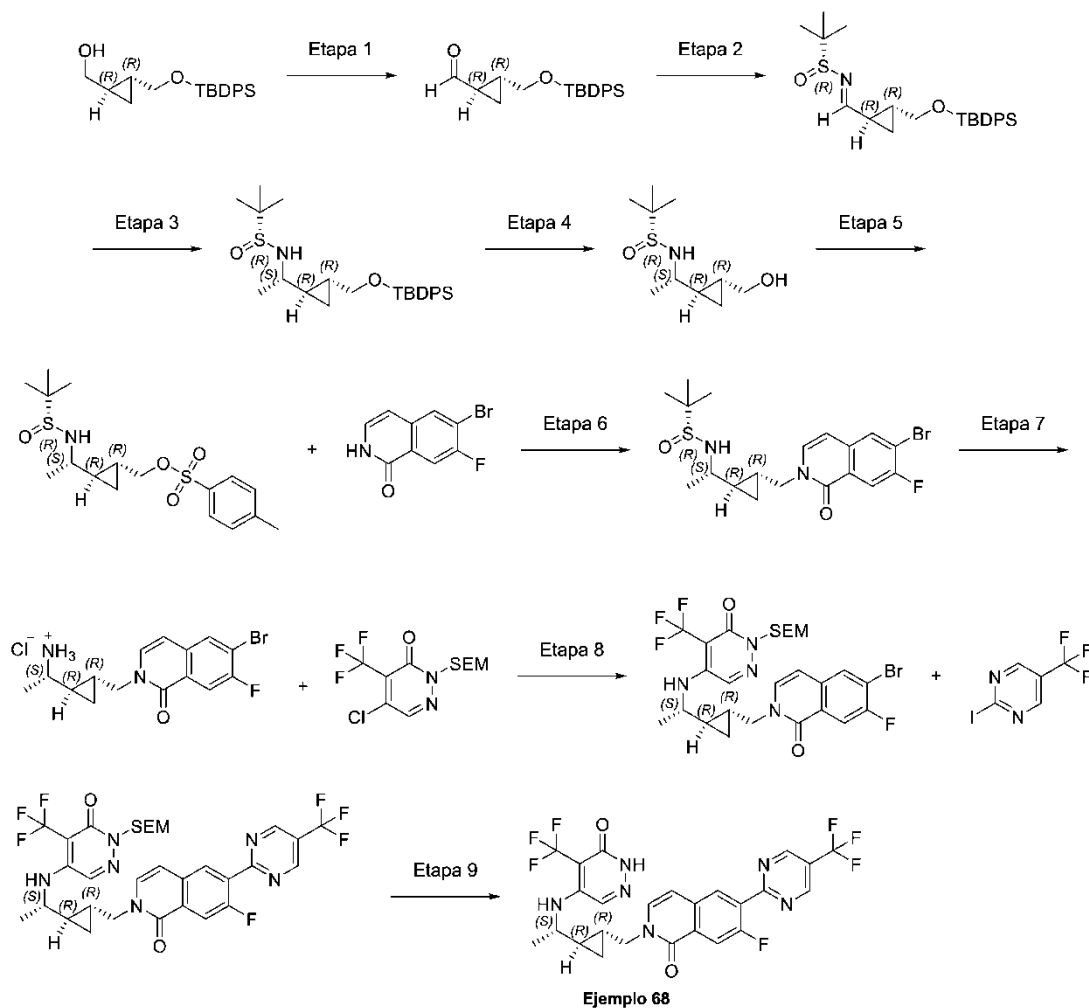
Ejemplo 67

[0366] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapa 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapla 3. Se usa 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 1,84 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68: Preparación de 7-fluoro-2-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]etil]ciclopropil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0367] Etapa 1. A una solución agitada de [(1*R*,2*R*)-2-[[*(difenil)silil*]oximetil]ciclopropil]metanol de *tert*-butilo (2,08 g, 6,11 mmol) y carbonato de sodio (646 mg, 7,33 mmol) en diclorometano (61,0 ml) a 0 °C, se añadió peryodinano de Dess Martin (3,11 g, 7,33 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **(1*R*,2*R*)-2-[[*(difenil)silil*]oximetil]ciclopropanocarbaldéhidó de *tert*-butilo** ES/MS:*m/z*339,4 [M+H]⁺.

[0368] Etapa 2. A una solución agitada (1*R*,2*R*)-2-[[*(difenil)silil*]oximetil]ciclopropanocarbaldéhidó de *tert*-butilo (2,15 g, 6,36 mmol) y sulfato de cobre anhidro (4,06 g, 25,5 mmol) en diclorometano (61,0 ml) se añadió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,16 g, 9,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **(NE,*R*)-N-[(1*R*,2*R*)-2-[[*(difenil)silil*]oximetil]ciclopropil]metileno]-2-metil-propano-2-sulfinamida de *tert*-butilo** ES/MS:*M/z*447,1 [M+H]⁺.

[0369] Etapa 3. A una mezcla de (NE,*R*)-N-[(1*R*,2*R*)-2-[[*(difenil)silil*]oximetil]ciclopropil]metileno]-2-metil-propano-2-sulfinamida de *tert*-butilo (2,59 g, 5,87 mmol) en diclorometano (28,0 ml) enfriada a -78 °C se añadió bromuro de metil magnesio en dietil éter 3,0 M (2,15 ml, 6,46 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo **(*R*)-N-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-**

[[[(difenil)silil]oximetil]ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida de terc-butilo ES/MS:*m/z*458,2 [M+H]⁺.

[0370] Etapa 4. A una solución agitada (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[[[(difenil)silil]oximetil]ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida de *terc*-butilo (2,75 g, 6,01 mmol) en tetrahidrofurano se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (10,5 ml, 10,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo **(*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida** ES/MS:*m/z*220,4 [M+H]⁺.

[0371] Etapa 5. A una solución agitada de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (345 mg, 1,57 mmol) y trietilamina (477 mg, 4,72 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (480 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con MeOH en 0-20 % de DCM para producir **4-metilbencenosulfonato de [(1*R*,2*R*)-2-[(1*S*)-1-[[(*R*)-*terc*-butilsulfinil]amino]etil]ciclopropil]metilo** ES/MS:*m/z*374,4 [M+H]⁺.

[0372] Etapa 6. A una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-2*H*-isoquinolin-1-ona (95,7 mg, 0,396 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de [(1*R*,2*R*)-2-[(1*S*)-1-[[(*R*)-*terc*-butilsulfinil]amino]etil]ciclopropil]metilo (98,5 mg, 0,264 mmol) en DMF (7,0 ml) se añadió Cs₂CO₃ (172 mg, 0,527 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo.

El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con MeOH en 0-20 % de DCM para producir **(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil]ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida** ES/MS: m/z 444,9 $[M+H]^+$.

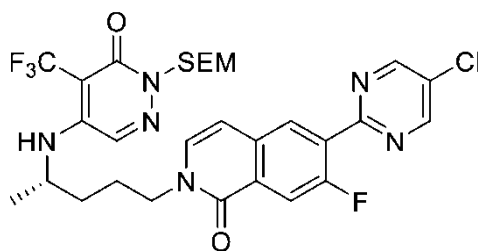
[0373] Etapa 7. A una solución de **(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil]ciclopropil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida** (93,8 mg, 0,212 mmol) en metanol (2,50 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,212 ml, 0,846 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Al finalizar, el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar **clorhidrato de 2-(((1R,2R)-2-((S)-1-aminoetil)ciclopropil)metil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona**. ES/MS: m/z 340,9 $[M+H]^+$.

[0374] Etapa 8. Una mezcla de clorhidrato de **2-(((1R,2R)-2-((S)-1-aminoetil)ciclopropil)metil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona** (79,5 mg, 2,12 mmol), **5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona** (186 mg, 0,565 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,435 ml, 2,50 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **6-bromo-7-fluoro-2-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]etil]ciclopropil]metil]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 633,0 $[M+H]^+$.

[0375] Etapa 9. En un vial se colocaron **6-bromo-7-fluoro-2-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]etil]ciclopropil]metil]isoquinolin-1-ona** (123 mg, 0,195 mmol), complejo de diclorometano de **1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro** (16,1 mg, 0,0195 mmol), acetato potásico (57,3 mg, 0,584 mmol) y bis(pinacolato)diboro

(74,2 mg, 0,292 mmol) en dioxano (1,84 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h, seguida por la adición de carbonato sódico acuoso 2M (0,21 ml, 0,427 mmol) y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (80,1 mg, 0,292 mmol). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo que después se recogió en una solución de ácido trifluoroacético (1,5 ml) en diclorometano (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se concentró al vacío y el producto resultante se disolvió en metanol (5,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,16 ml, 2,42 mmol) y se agitó durante 15 minutos y, después, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]etil]ciclopropil]metil]-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 9,60 – 9,31 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 – 6,18 (m, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 1,44 – 1,27 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,75 – 0,62 (m, 1H), 0,58 – 0,45 (m, 1H). ES/MS: m/z 569,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 6: Preparación de 6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



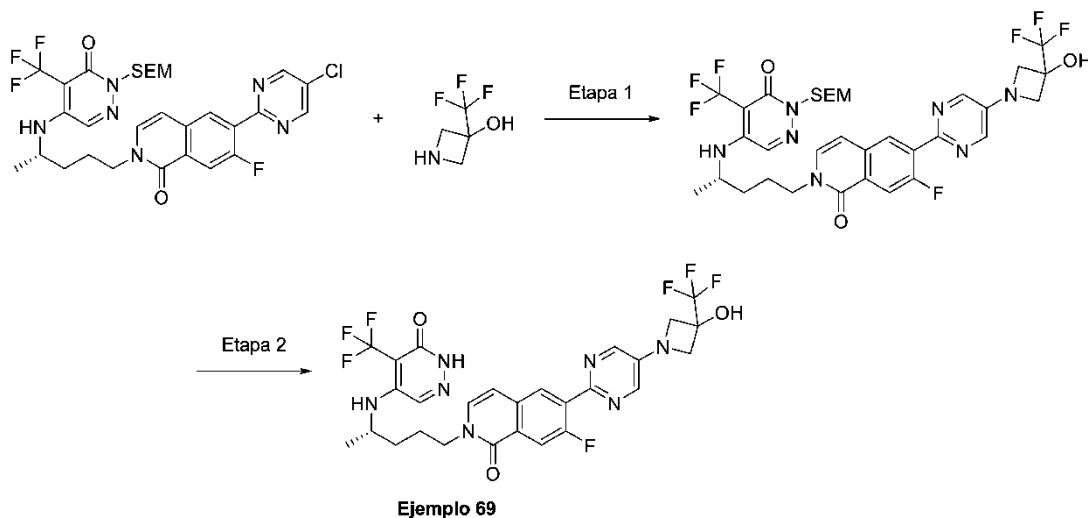
Intermedio 6

[0376] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usa 5-cloro-2-yodo-pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación.

Ejemplo 69: Preparación de 7-fluoro-6-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pirimidín-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

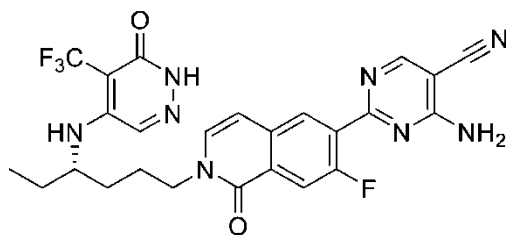


[0377] Etapas 1. En un vial se colocaron 6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona **6** (73 mg, 0,115 mmol), RuPhos Pd G4 (9,5 mg, 0,0112 mmol), carbonato de cesio (146 mg, 0,447 mmol) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol (21,8 mg, 0,123 mmol) en tolueno (2,00 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que después

se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **7-fluoro-6-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**.
 ES/MS: m/z 758,2 $[M+H]^+$.

[0378] Etapa 2. En un vial que contenía 7-fluoro-6-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona (20,5 mg, 0,0271 mmol) se añadió una solución de ácido trifluoroacético (1,5 ml) en diclorometano (5 ml) que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Al finalizar, la mezcla se concentró al vacío el producto resultante se disolvió en metanol (5,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,06 ml, 0,947 mmol) y se agitó durante 15 minutos y, después, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-6-[5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,56 – 7,36 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 – 6,21 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 3H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,88 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 628,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70: 4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-isoquinolil]pirimidin-5-carbonitrilo

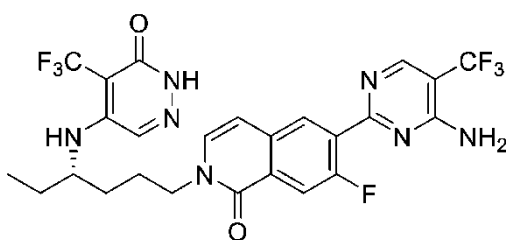


Ejemplo 70

[0379] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 37 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usaron 20 % moles de cataCXim Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) para proporcionar **4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-isoquinolil]pirimidin-5-carbonitrilo**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 – 7,84 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 8,9, 3,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,85 – 1,39 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]isoquinolin-1-ona



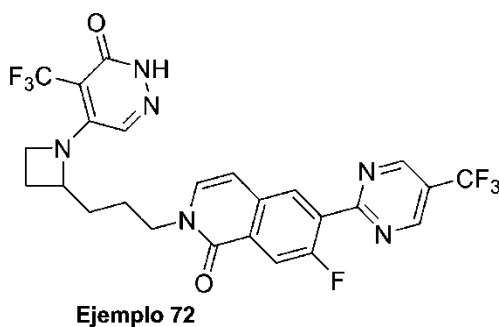
Ejemplo 71

[0380] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 37 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usaron 20 % molar de cataCXim Pd G4 y carbonato

de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) para proporcionar **6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,06 – 7,85 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 8,5, 3,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,87 – 1,41 (m, 5H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: 7-fluoro-2-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0381] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5 con los siguientes cambios:

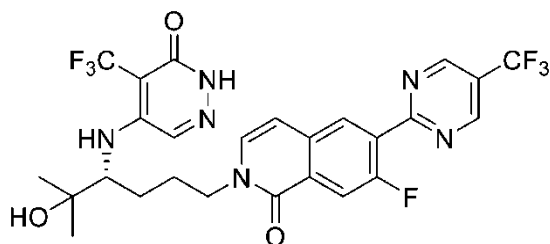
Etapas 1. Se usó ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilazetidin-2-il)propanoico en lugar de ácido (4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoico.

Etapas 5. Se usaron 20 % molar de cataCXim Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) para dar **7-fluoro-2-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J =$

7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,43 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 3,82 (m, 3H), 2,06 – 1,63 (m, 6H). ES/MS: m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73: 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-5-metil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



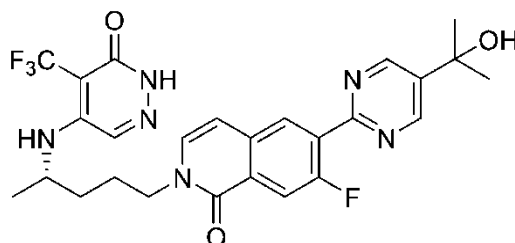
Ejemplo 73

[0382] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 36, a partir de la Etapa 2, con los siguientes cambios:

Etapa 2. Se usó N-[(1R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]carbamato de *terc*butilo en lugar de ácido (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-acético.

Etapa 11. Se añadieron 20 % molar de cataCXim Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación para dar **7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-5-metil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,10 – 7,91 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,02 (dt, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,00 (tt, J = 9,5, 4,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,87 – 1,63 (m, 3H), 1,56 (dd, J = 14,4, 9,1 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 16,6 Hz, 6H). ES/MS: m/z 601,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74: 7-fluoro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

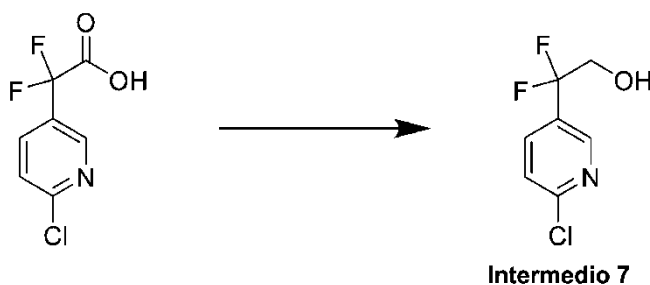


Ejemplo 74

[0383] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-(2-cloropirimidin-5-il)propan-2-ol en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se añadieron 20 % molar de cataCXim Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación para dar **7-fluoro-6-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,55 (s, 7H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

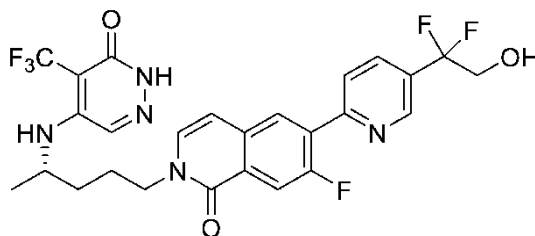
Intermedio 7: Preparación de 2-(6-cloro-3-piridil)-2,2-difluoro-etanol



[0384] A una solución agitada de ácido 2-(6-cloro-3-piridil)-2,2-difluoroacético (565 mg, 2,72 mmol) y trietilamina (0,379 ml, 2,72 mmol) en THF (26,3 ml)

a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se añadió cloroformiato de etilo (0,261 ml, 2,72 mmol). La solución se dejó agitar durante 30 min a 0 °C y después se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contiene el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de NaBH₄ (309 mg, 8,17 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C y se dejó agitar durante 30 min, después se acidificó con una solución acuosa de HCl 1N a pH ~4. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **de 2-(6-cloro-3-piridil)-2,2-difluoro-etanol**. ES/MS *m/z*: 193,97 [M+H]⁺⁺.

Ejemplo 75: 6-[5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



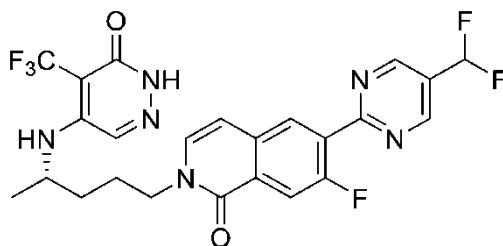
Ejemplo 75

[0385] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-(6-cloro-3-piridil)-2,2-difluoro-etanol en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar y se añadieron 20 % molar de cataCXim Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación para dar **6-[5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-2-piridil]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,95 – 8,88 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J =

7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 – 3,87 (m, 6H), 1,69 (d, $J = 26,8$ Hz, 3H), 1,52 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76: 6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

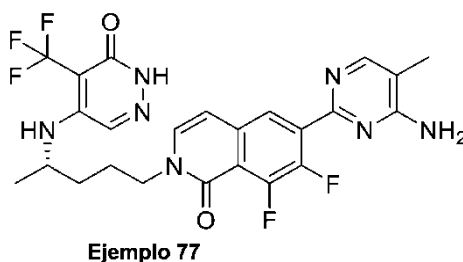


Ejemplo 76

[0386] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,56 – 7,36 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,43 – 6,21 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 3H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,88 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 539,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77: (S)-6-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil]isoquinolin-1(2H)-ona

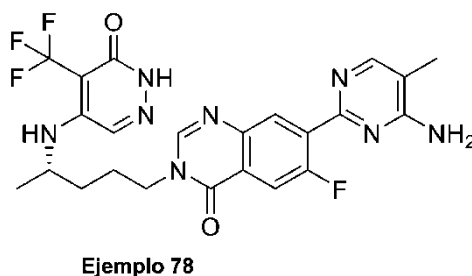


[0387] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapas 3. Se usó 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 536,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78: (S)-7-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-6-difluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona

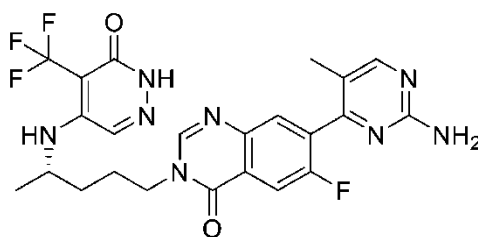


[0388] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapla 3. Se usó 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,42 – 6,26 (m, 2H), 4,07 – 3,89 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,83 – 1,64 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 4H). ES/MS: m/z 519,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79: (S)-7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-6-difluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 79

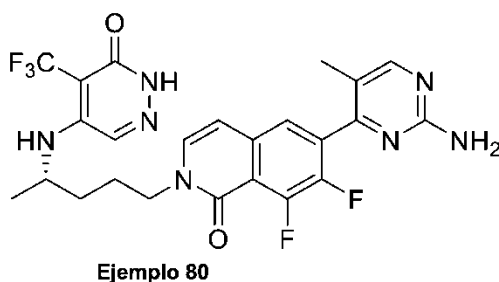
[0389] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapla 3. Se usó 4-bromo-5-metilpirimidin-2-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,92

(s, 1H), 7,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80: (S)-6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

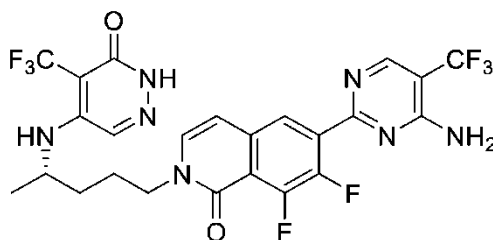


[0390] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapas 3. Se usó 4-bromo-5-metilpirimidin-2-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,77 – 1,62 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 536,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81: (S)-6-(4-amino-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



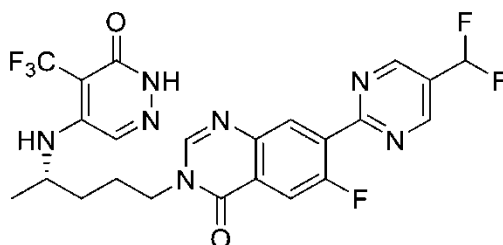
Ejemplo 81

[0391] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapas 3. Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,71 – 8,60 (m, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 – 6,68 (m, 1H), 6,42 – 6,26 (m, 1H), 4,06 – 3,86 (m, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,21 – 1,14 (m, 3H). ES/MS: m/z 590,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82: (S)-7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona



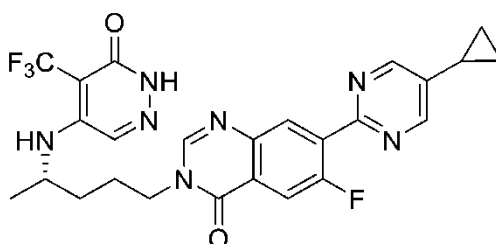
Ejemplo 82

[0392] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapla 3. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 3H), 1,82 – 1,62 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 540,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83: (S)-7-(5-(ciclopropilpirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 83

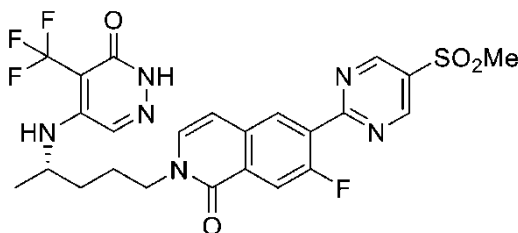
[0393] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapla 1. Se usó 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapla 3. Se usó 2-bromo-5-ciclopropilpirimidin en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,82 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H),

1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,15 – 1,08 (m, 2H), 1,00 – 0,92 (m, 2H). ES/MS: m/z 530,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84: (S)-7-fluoro-6-(5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



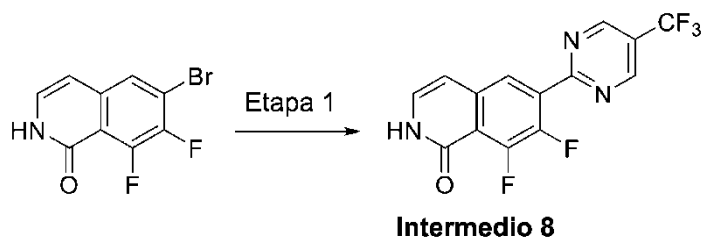
Ejemplo 84

[0394] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapa 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

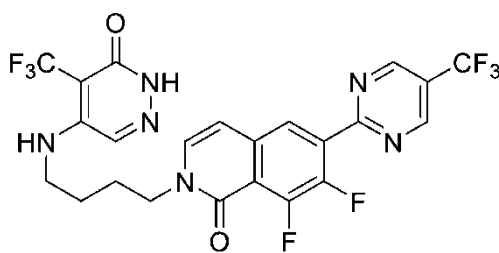
Etapa 3. Se usó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,46 (s, 2H), 8,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 567,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: Preparación de 7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0395] Etapa 1. A un vial se añadió 6-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona (1,00 g, 3,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,47 g, 5,77 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio(II)dicloruro (314 mg, 0,385 mmol), acetato de potasio (1,13 g, 11,5 mmol) y 1,4-dioxano (39,0 ml). La reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (0,983 g, 3,59 mmol), cataCXium Pd G4 (0,533 g, 0,72 mmol) y solución de carbonato sódico acuosa (5,38 ml, 2,0 M). La reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora, se enfrió y se filtró sobre un embudo fritado para dar **7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona** que fue suficientemente pura para la siguiente etapa. ES/MS m/z : 327,93 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85: 7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 85

[0396] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1 con los siguientes cambios:

Etapa 1. Omitido

Etapla 2. Se usó 7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (**Intermedio 8**) en lugar de 6-bromo-7-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo se usó en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo

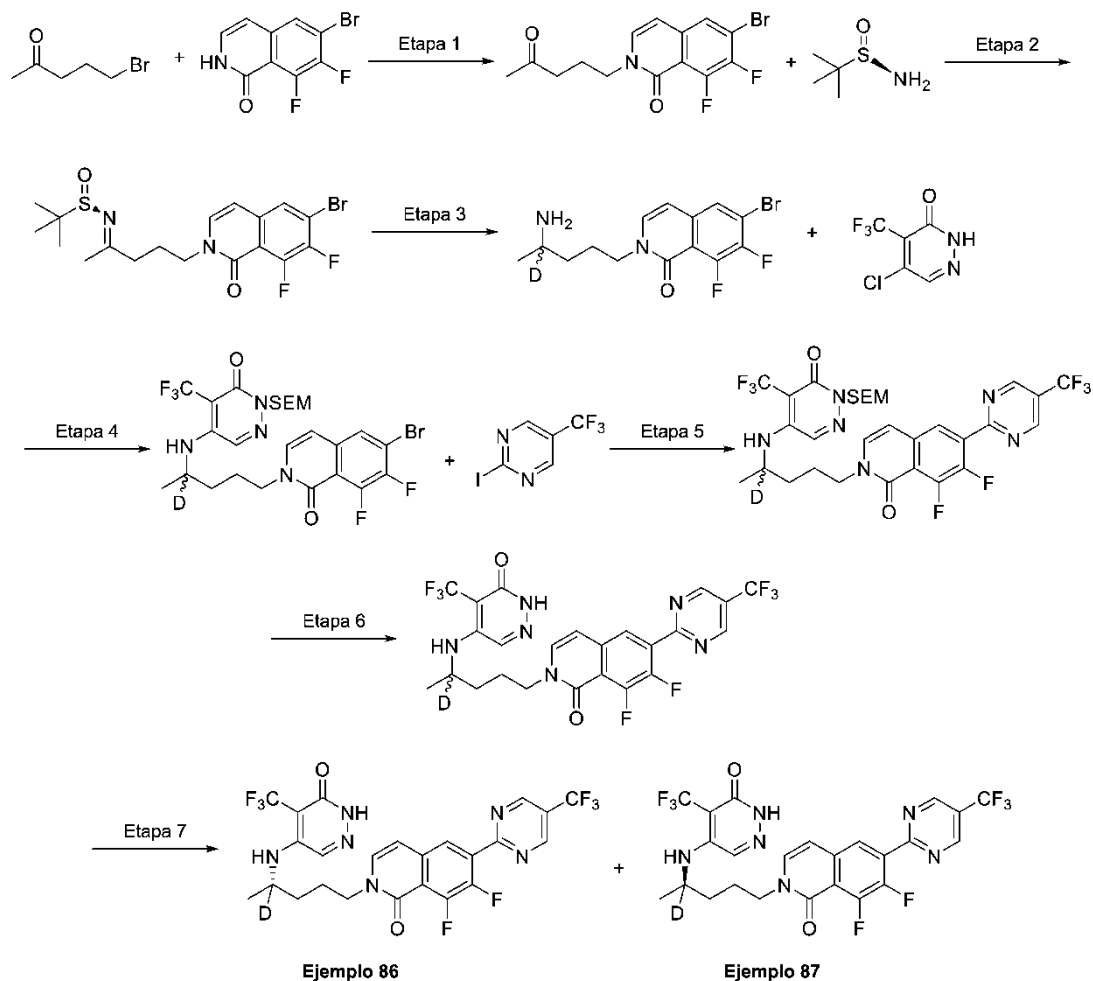
Etapla 3. Omitido

Etapla 4. Se usó 4-(7,8-difluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)butil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de N-[1-metil-4-[1-oxo-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*butilo

Etapla 5. Se usó clorhidrato de 2-(4-aminobutil)-7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de clorhidrato de 2-(4-aminopentil)-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona.

Etapla 6. Se usó 7,8-Dluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,30 – 8,18 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 1,78 – 1,65 (m, 3H), 1,63 – 1,48 (m, 3H). ES/MS: *m/z* 561,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 86 y Ejemplo 87: (*S*)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil-4-d)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona y (*R*)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil-4-d)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0397] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (2,00 g, 7,69 mmol), 5-bromo-pentan-2-ona (1,52 g, 9,23 mmol) y carbonato de cesio (5,01 g, 15,4 mmol) en DMF (40,0 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-7,8-difluoro-2-(4-oxopentil)isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 343,886 [M+H].

[0398] Etapa 2. En un vial se colocaron 6-bromo-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (685 mg, 1,99 mmol), (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (265 mg, 2,19 mmol), etóxido de titanio(IV) (0,835 ml, 3,98 mmol) y THF (20,0 ml). La reacción se calienta a 65 °C durante 8 h y después se inactivó con agua y se

extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **(S)-N-[4-(6-bromo-7,8-difluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butilideno]-2-metil-propano-2-sulfinamida**. ES/MS m/z : 446,985 [M+H].

[0399] Etapa 3. En un vial se colocaron (S)-N-[4-(6-bromo-7,8-difluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butilideno]-2-metil-propano-2-sulfinamida (300 mg, 0,671 mmol) y metanol (6,70 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después se añadió borodeuteruro sódico (28,1 mg, 0,671 mmol) en una porción. La reacción se agitó hasta completarse por LCMS y después se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron. Se añadió una solución de HCl (4N en dioxano, 0,671 mmol) y se agitó durante 1 h y se concentró para dar **2-(4-amino-4-deuterio-pentil)-6-bromo-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 345,937 [M+H].

[0400] Etapa 4. En un vial se colocaron 2-(4-amino-4-deuterio-pentil)-6-bromo-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona (232 mg, 0,670 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (331 mg, 1,01 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,584 ml, 3,35 mmol) en DMF (7,00 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora, y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-2-[4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 638,061 [M+H].

[0401] Etapa 5. En un vial se colocaron 6-bromo-2-[4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona (171 mg, 0,268 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (43,7 mg, 0,054 mmol), acetato potásico (78,8 mg, 0,803 mmol) y bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,402 mmol) en dioxano (3,0 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 h, se enfrió y, después, se añadió carbonato de sodio acuoso 2 M (0,403 ml, 0,805 mmol), cataCXium Pd G4 (39,8 mg, 0,054 mmol) y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (110 mg, 0,403 mmol). La reacción después se agitó durante 1 hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **2-[4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS *m/z*: 706,137 [M+H].

[0402] Etapa 6. En un vial se colocó 2-[4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (135 mg, 0,191 mmol) y ácido trifluoroacético (0,366 ml, 4,78 mmol) y cloruro de metileno (5,0 ml). La reacción se agitó hasta finalizar como se indica mediante LCMS, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de DCM a 100 % de MeCN) para dar **7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil-4-d)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ES/MS *m/z*: 576,2 [M+H].

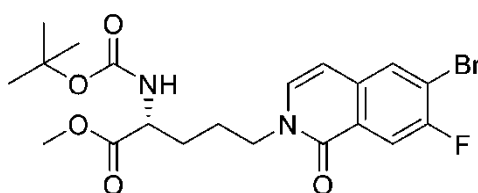
[0403] Etapa 7. Los Ejemplos 86 y 87 se separaron a través de SFC quiral (AD-H, 5 µm, columna de 21 x 250 mm; 40 % EtOH como cosolvente; 100 bar; 40 °C). El primer pico de elución se asignó como la configuración de la configuración (S) (Ejemplo 2), y el segundo pico de elución se asignó como la configuración (R) (Ejemplo 3). Los compuestos finales estaban libres de TFA.

[0404] Ejemplo 86: 2-[(4R)-4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s,

1H), 9,57 – 9,42 (m, 2H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). ES/MS: m/z 576,2 $[M+H]^+$.

[0405] Ejemplo 87: 2-[(4S)-4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,57 – 9,42 (m, 2H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). ES/MS: m/z 576,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 9: Preparación de (2R)-5-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoato de metilo



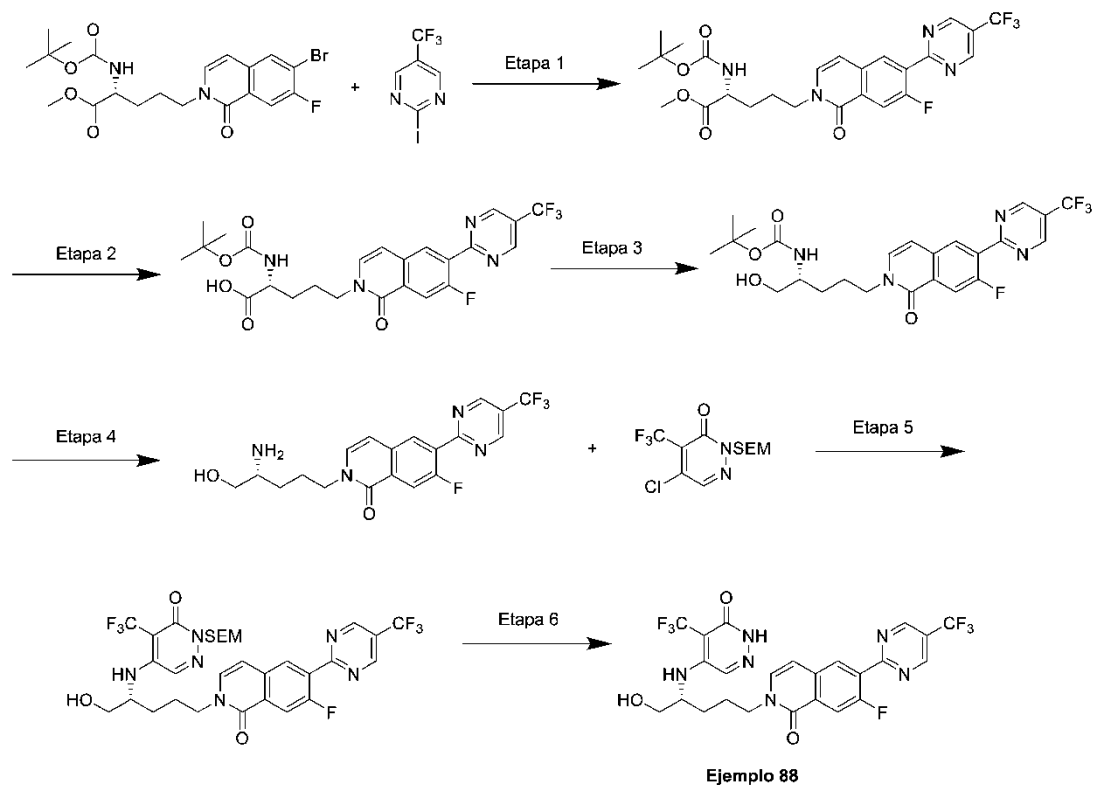
Intermedio 9

[0406] El compuesto del título se sintetizó como se describe en las Etapas 1-3 del Ejemplo 5 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se utilizó ácido (4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-metoxi-5-oxo-pentanoico como material de partida.

Etapas 3. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 470,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88: Preparación de 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0407] Etapa 1. En un vial se colocaron (2R)-5-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoato de metilo (782 mg, 1,6 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (58 mg, 0,07 mmol), acetato de potasio (464 mg, 4,7 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,2 g, 4,7 mmol) en dioxano (14,0 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno seco y se agitó a 100 °C durante 18 h, en cuyo punto la CL/EM indicó la conversión completa del bromuro. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron carbonato de sodio acuoso 2 M (2,4 ml, 4,7 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (518 mg, 1,9 mmol) y CataCXlum Pd G4 (59 mg, 0,079 mmol). La mezcla se burbujeó con gas nitrógeno seco y se agitó a 80 °C 1 h antes de añadir 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina adicional (108 mg, 0,39 mmol). Se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después, la reacción se enfrió, diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. Los volátiles se evaporaron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoato de metilo**. ES/MS *m/z*: 539,2 [M+H]⁺.

[0408] Etapa 2. Se disolvió (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoato de metilo (758 mg, 1,1 mmol) en THF (5,0 ml), MeOH (2,0 ml) y agua (1,0 ml). Esto se agitó rápidamente a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio (33 mg, 1,4 mmol). Después de 90 minutos, LC/MS indicó conversión parcial y se añadió hidróxido de litio adicional (17 mg, 0,70 mmol). La reacción se agitó durante 90 minutos adicionales y después se inactivó con sol. de KHSO₄ ac. al 10 % y se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para producir **ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoico** que se usó directamente en la siguiente etapa.

[0409] Etapa 3. Se disolvió ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoico (319 mg, 0,55 mmol) en THF (6,4 ml) y se trató con TEA (0,15 ml, 1,1 mmol). Después, la solución se enfrió hasta 0 °C y se agitó rápidamente. Se añadió cloroformiato de isobutilo (85 µL, 0,66 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos en cuyo punto los sólidos precipitados se filtraron y se enjuagaron con THF mínimo. El filtrado se añadió lentamente a una mezcla agitada rápidamente de borohidruro sódico (41 mg, 1,1 mmol) en THF (6,4 ml) y agua (3,2 ml) que se mantuvo a 0 °C. La reacción se agitó durante una hora adicional a 0 °C y después se inactivó con sol. de KHSO₄ ac. al 10 % y se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1R)-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-(hidroximetil)butil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS *m/z*: 511,1 [M+H]⁺.

[0410] Etapa 4. Se disolvió N-[(1R)-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil))pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-(hidroximetil)butil]carbamato de terc-butilo (124 mg, 0,22 mmol) en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió

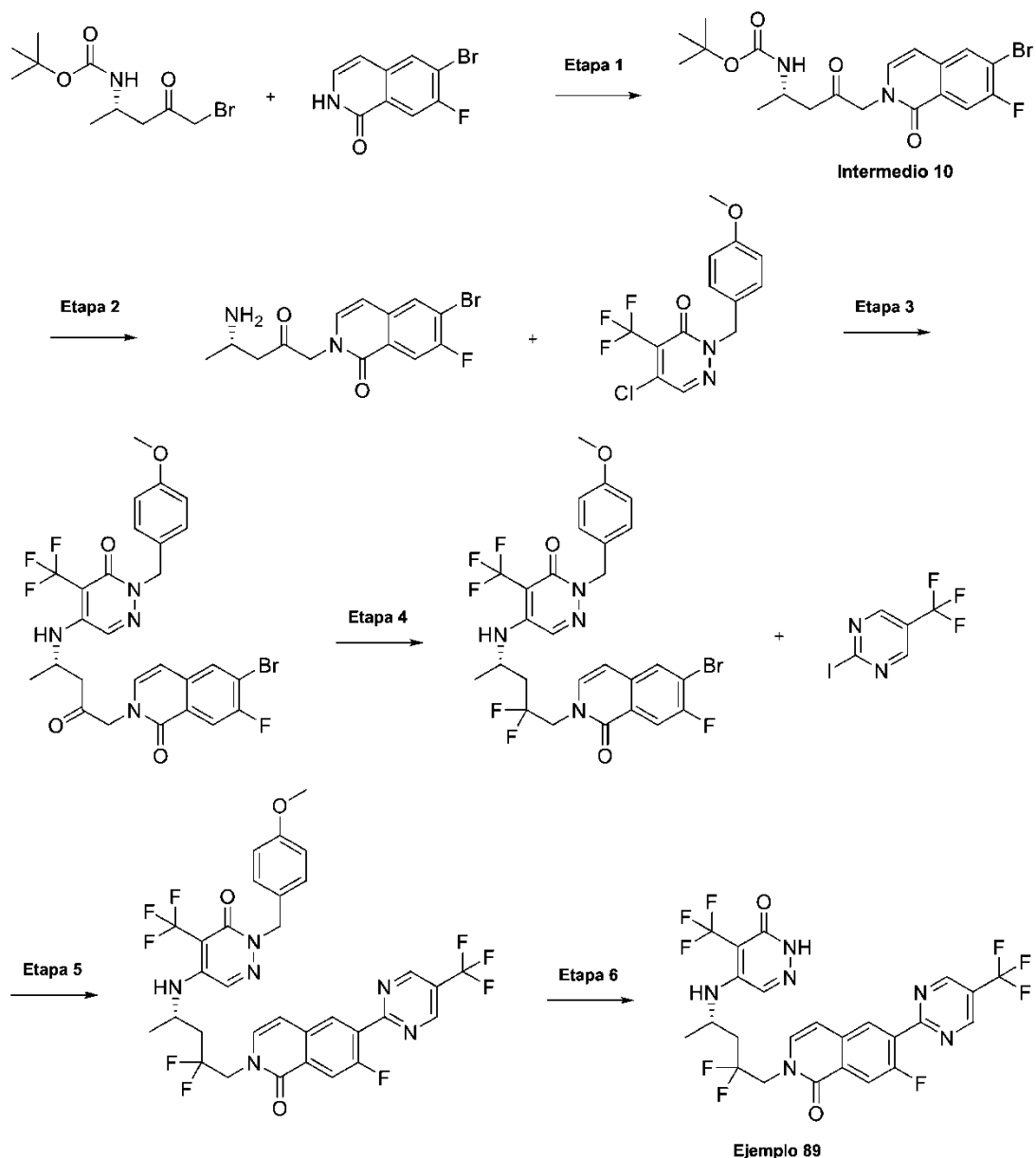
TFA (0,17 ml, 2,2 mmol) y la reacción se agitó durante 90 minutos antes de eliminar los volátiles *in vacuo*. Esto dio **2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il] isoquinolin-1-ona crudo** que se llevó directamente a la siguiente etapa, asumiendo un rendimiento cuantitativo.

[0411] Etapa 5. Se disolvieron 2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (90 mg, 0,22 mmol) y 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (79 mg, 0,24 mmol) en ACN (2,0 ml) y se trataron con DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol). Después, la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora antes de enfriarse. Se añadió KHSO₄ acuoso al 10 % y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona**. ES/MS *m/z*: 703,2 [M+H]⁺.

[0412] Etapa 6. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (65 mg, 0,093 mmol) en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (71 µl, 0,93 mmol) y la reacción se agitó durante 1 HORA antes de evaporarse hasta secarse. El residuo se disolvió después en MeOH (1,0 ml) y se trató con etilendiamina (62 µl, 0,93 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,30 – 6,22 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz,

2H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,63 – 1,54 (m, 2H). ES/MS m/z : 573,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89: Preparación de 2-[(4S)-2,2-difluoro-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0413] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (900 mg, 3,72 mmol), N-[(1S)-4-bromo-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (1,04 g, 3,72 mmol) y carbonato de cesio (2,42 g, 7,44 mmol) en DMF (20,0 ml).

Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró a través de una almohadilla de celite con EtOAc y se concentró. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de terc-butilo, Intermedio 10**. ES/MS m/z : 442,9 $[M+H]^+$.

[0414] Etapa 2. En un vial se colocaron **Intermedio 10** (982 mg, 2,23 mmol), ácido trifluoroacético (4,40 ml) y DCM (4,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarse para dar **2-[(4S)-4-amino-2-oxo-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 342,8 $[M+H]^+$.p

[0415] Etapa 3. En un vial se colocaron 2-[(4S)-4-amino-2-oxo-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (759 mg, 2,22 mmol), 5-cloro-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)piridazin-3-ona (1,06 g, 3,34 mmol), trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol) y DMF (8,80 ml). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 horas antes de ser concentrada. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentil]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 624,9 $[M+H]^+$.

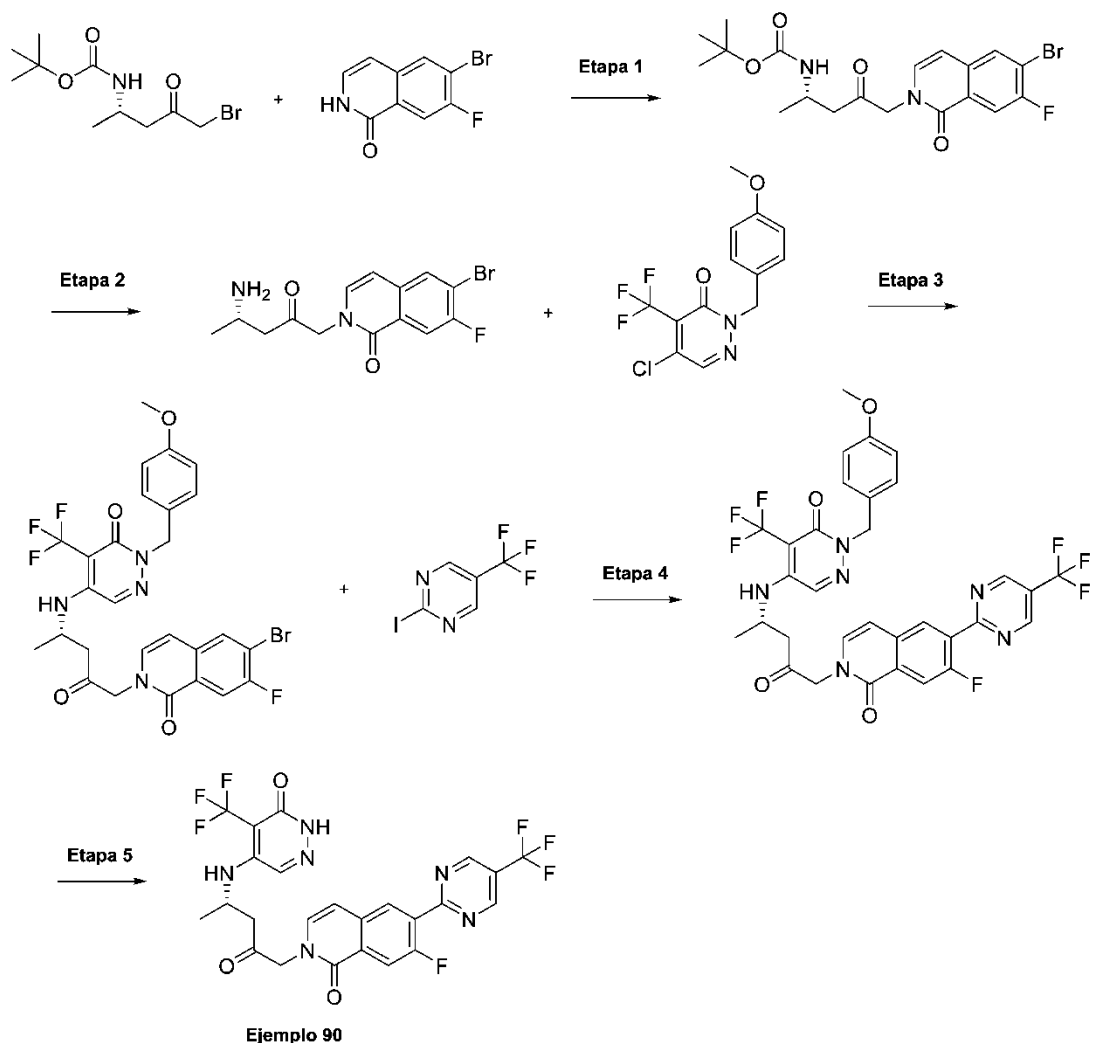
[0416] Etapa 4. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentil]isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,16 mmol) y trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,06 ml, 0,48 mmol) en DCM (1,6 ml) a 0 °C. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se enfría a 0 °C y se añade trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,11 ml, 0,80 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, la reacción se calienta hasta 40 °C. Después de agitar toda la noche, la reacción se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-2-[(4S)-2,2-difluoro-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 646,9 $[M+H]^+$.

[0417] Etapa 5. En un vial se colocaron 6-bromo-2-[(4S)-2,2-difluoro-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (35 mg, 0,05 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (8,8 mg, 0,01 mmol), acetato de potasio (16 mg, 0,16 mmol) y bis(pinacolato)diboro (41 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de la adición de carbonato de cesio (52 mg, 0,16 mmol), cataCXium Pd G4 (4 mg, 0,005 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (22 mg, 0,08 mmol) y agua (0,2 ml). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 90 °C. Al finalizar, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **2-[(4S)-2,2-difluoro-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS *m/z*: 713,7 [M+H]⁺.

[0418] Etapa 6. En un vial se colocaron 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,72 mmol), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y ácido sulfúrico (0,2 ml). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 5 horas y se purificó mediante HPLC preparativa para dar **2-[(4S)-2,2-difluoro-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,49 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 – 6,53 (m, 1H), 4,70 – 4,46 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 2,58 (dq, J = 15,1, 8,2, 7,3 Hz, 1H), 2,37 – 2,13 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 593,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: Preparación de 7-fluoro-2-[(4S)-2-oxo-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0419] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (900 mg, 3,72 mmol), N-[(1S)-4-bromo-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 3,72 mmol) y carbonato de cesio (2,42 g, 7,44 mmol) en DMF (20,0 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite® con EtOAc y se concentró. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 442,9 [M+H]⁺.

[0420] Etapa 2. En un vial se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo (982 mg, 2,23 mmol), ácido trifluoroacético (4,40 ml) y DCM (4,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas antes de concentrarse para dar **2-[(4S)-4-amino-2-oxo-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 342,8 $[M+H]^+$.p

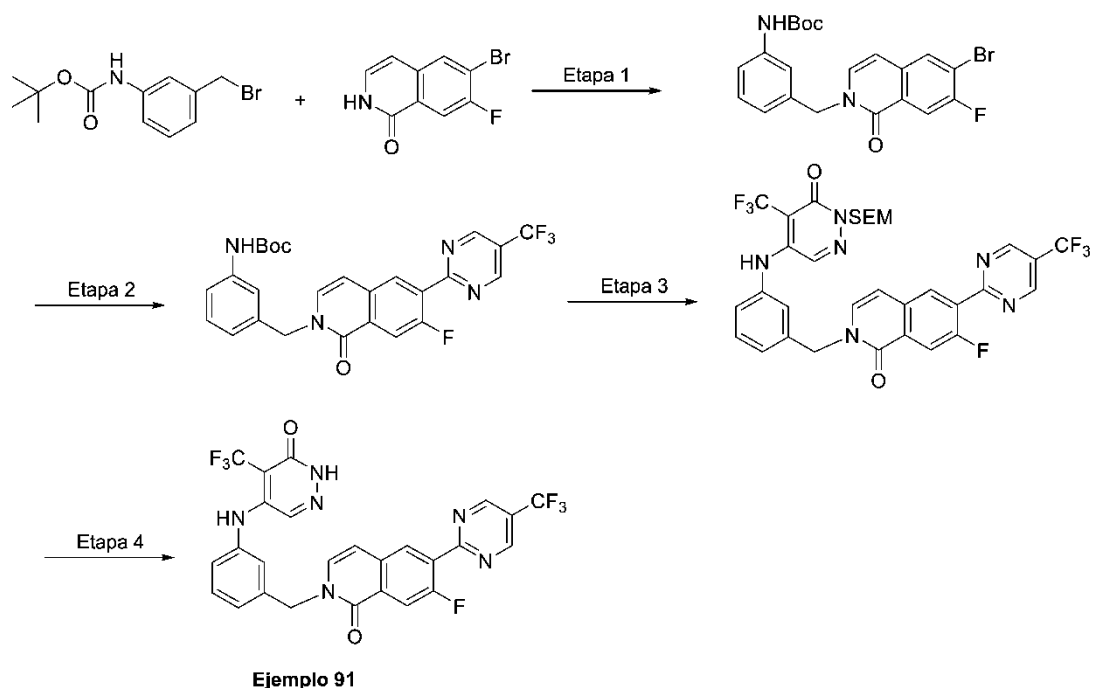
[0421] Etapa 3. En un vial se colocaron 2-[(4S)-4-amino-2-oxo-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (759,0 mg, 2,22 mmol), 5-cloro-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)piridazin-3-ona (1,06 g, 3,34 mmol), trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol) y DMF (8,80 ml). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 3 horas antes de ser concentrada. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-bromo-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentil]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 624,9 $[M+H]^+$.

[0422] Etapa 4. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]pentil]-2-oxo-pentil]isoquinolin-1-ona (662 mg, 1,06 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (173 mg, 0,21 mmol), acetato de potasio (313 mg, 3,19 mmol) y bis(pinacolato)diboro (809 mg, 3,19 mmol) en dioxano (10,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas, seguido de la adición de carbonato de cesio (1,04 g, 3,19 mmol), cataCXium Pd G4 (79 mg, 0,11 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (436 mg, 1,59 mmol) y agua (2,5 ml). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentilo] -6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 691,1 $[M+H]^+$.

[0423] Etapa 5. En un vial se colocaron 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]amino]-2-oxo-pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,72 mmol), ácido trifluoroacético (1,0 ml) y ácido sulfúrico (0,2 ml). La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 4 horas y se purificó mediante HPLC preparativa para dar **7-fluoro-**

2-[(4S)-2-oxo-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,49 (s, 2H), 8,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,89 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 98,8, 17,5, 6,1 Hz, 2H), 1,23 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 3H). ES/MS m/z : 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91: Preparación de 7-fluoro-2-[[3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]fenil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 91

[0424] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (300 mg, 1,24 mmol), N-[3-(bromometil)fenil]carbamato de *terc*-butilo (355 mg, 1,24 mmol), y carbonato de cesio (1,21 g, 3,72 mmol) en DMF (10,0 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[3-[(6-**

bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil]fenil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 448,2 $[M+H]^+$.

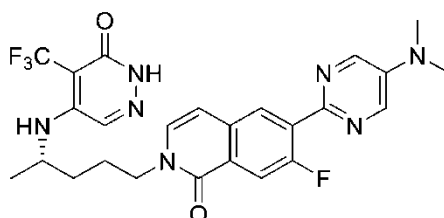
[0425] Etapa 2. En un vial se colocaron N-[3-[(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil]fenil]carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,12 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (91,0 mg, 0,112 mmol), acetato de potasio (329 mg, 3,35 mmol) y bis(pinacolato)diboro (426,0 mg, 1,68 mmol) en dioxano (7,00 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de carbonato de sodio acuoso 2 M (1,68 ml, 3,36 mmol) y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (46 mg, 1,68 mmol) y complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (91 mg, 0,112 mmol). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 100 °C. Al finalizar, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[3-[[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]metil]fenil]carbamato de *terc*-butilo.** ES/MS m/z : 515,0 $[M+H]^+$.

[0426] Etapa 3. En un vial se colocaron N-[3-[[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]metil]fenil]carbamato de *terc*-butilo (482 mg, 0,937 mmol) y ácido trifluoroacético (1,06 ml, 18,7 mmol) en DCM (5,0 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, se concentró al vacío. El material resultante se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar **2-[(3-aminofenil)metil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona.** ES/MS m/z : 415,0 $[M+H]^+$. En un vial se colocaron 2-[(3-aminofenil)metil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,24 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (95 mg, 0,29 mmol), RuPhos Pd G4 (40 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (236 mg, 0,72 mmol) en tolueno (2,00 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 5 minutos, y después se inactivó con

agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **7-fluoro-2-[[3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]fenil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 707,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0427] Etapa 4. En un vial se colocaron 7-fluoro-2-[[3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]fenil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (120 mg, 0,17 mmol) y ácido trifluoroacético (0,79 ml) en DCM (2,00 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto resultante se disolvió en metanol (2,0 ml) y se añadió etilendiamina (0,11 ml, 1,7 mmol) y se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para obtener **7-fluoro-2-[[3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-pirimidin-4-il]amino]fenil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,66 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 9,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56 – 7,30 (m, 2H), 7,34 – 7,19 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H). ES/MS m/z : 577,2 105 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92: (S)-6-(5-(dimetilamino)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

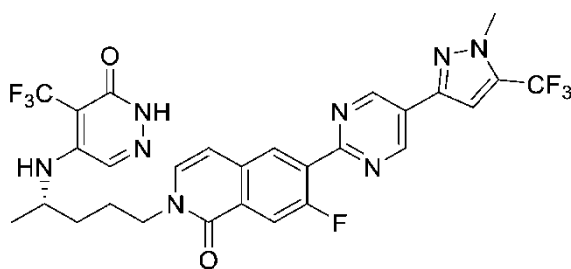


Ejemplo 92

[0428] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-

1(2H)-ona en la **Etapla 1**, y usando 2-cloro-N,N-dimetil-pirimidin-5-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina en la **Etapla 3**. En la **Etapla 3**, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final dio **(S)-6-(5-(dimetilamino)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,40 – 6,32 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 3H), 3,06 (s, 6H), 1,59 – 1,82 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 532,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 93: (S)-7-fluoro-6-(5-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

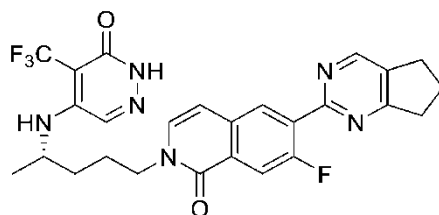


Ejemplo 93

[0429] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la **Etapla 1**, y usando 3-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la **Etapla 3**. En la **Etapla 3**, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final dio **(S)-7-fluoro-6-(5-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,76 (d,

$J = 7,4$ Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,98 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 559,3 $[M+H]^+$.

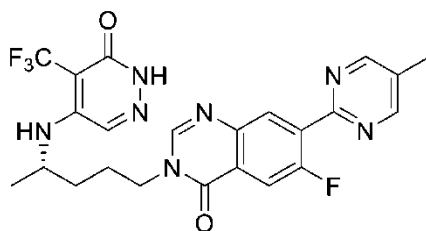
Ejemplo 94: (S)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 94

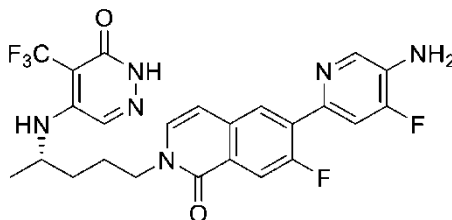
[0430] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la **Etap**a 1, y usando 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la **Etap**a 3. En la **Etap**a 3, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final fio **(S)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,80 – 8,75 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 4H), 2,14 (p, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 529,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95: (S)-6-fluoro-7-(5-metilpirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona

**Ejemplo 95**

[0431] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la **Etapa 1**, y usando 2-bromo-5-metil-pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la **Etapa 3**. En la **Etapa 3**, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final dio **(S)-6-fluoro-7-(5-metilpirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,90 – 8,84 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,82 – 1,61 (m, 3H), 1,53 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

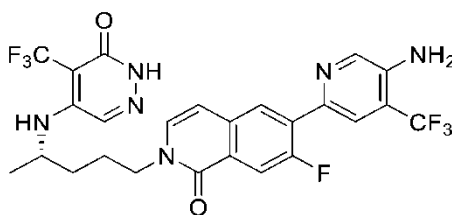
Ejemplo 96: **(S)-6-(5-amino-4-fluoropiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**

**Ejemplo 96**

[0432] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la **Etapa 1**, y usando N-(6-cloro-4-fluoro-3-piridil)carbamato de terc-

butilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la **Etapas 1 y 2**. En la **Etapas 1 y 2**, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final dio **(S)-6-(5-amino-4-fluoropiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,29 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 12,7, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 1,81 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 523,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

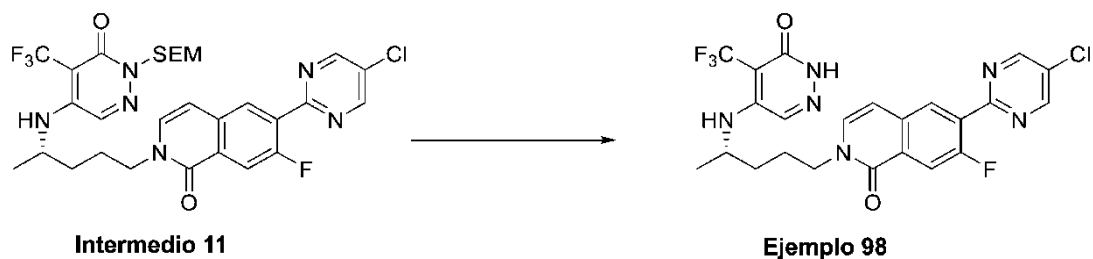
Ejemplo 97: (S)-6-(5-amino-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 97

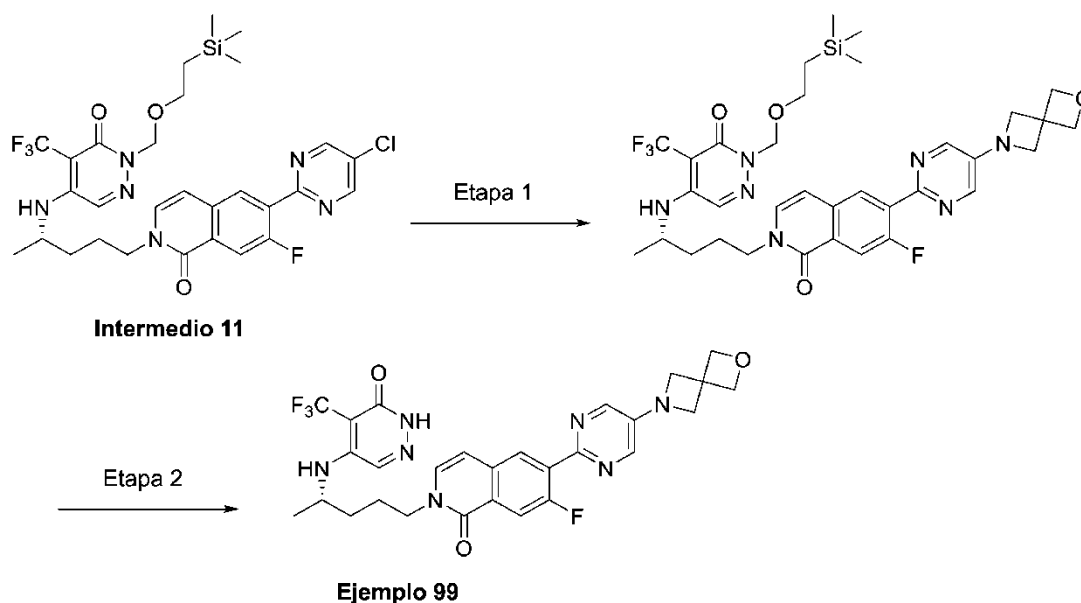
[0433] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la **Etapas 1 y 2** y usando 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la **Etapas 1 y 2**. En la **Etapas 1 y 2**, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. La desprotección final dio **(S)-6-(5-amino-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 – 6,39 (m, 2H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 3H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98: Preparación de (S)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



[0434] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la Etapa 1, y usando 5-cloro-2-yodo-pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la Etapa 3. En la Etapa 3, se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) con el haluro de arilo y el penúltimo material resultante Intermedio 11, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc). La desprotección final dio (S)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 523,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99: (S)-6-(5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

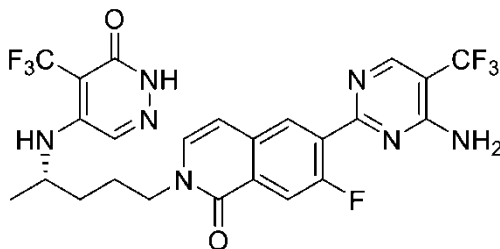


[0435] Etapa 1. Se combinó (S)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona **Intermedio 11** (51 mg, 0,078 mmol) con 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (14 mg, 0,14 mmol), RuPhos Pd G4 (6 mg, 0,008 mmol), y carbonato de cesio (52 mg, 0,16 mmol) en tolueno. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se desgasificó con gas nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 12 h. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 – 100 % de 3:1 EtOAc/EtOH en heptano) para dar (S)-6-(5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona. ES/MS m/z : 716,3 $[M+H]^+$.

[0436] Etapa 2. Se trató (S)-6-(5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona de acuerdo con el Ejemplo 5, la **Etapa 8** para dar **(S)-6-(5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,27 – 8,16 (m, 3H), 7,96 – 7,88

(m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,22 (s, 4H), 4,02 – 3,94 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 586,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

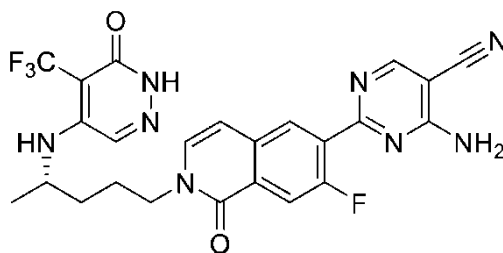


Ejemplo 100

[0437] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapa 5. Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 – 7,88 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,5, 3,9$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,70 (ddt, $J = 20,0, 13,0, 6,3$ Hz, 3H), 1,50 (dq, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 572,3.

Ejemplo 101: 4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]pirimidin-5-carbonitrilo

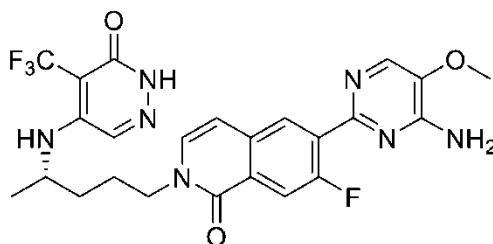
**Ejemplo 101**

[0438] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapa 5. Se usó 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó el cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-**

isoquinolil]pirimidina-5-carbonitrilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,06 – 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,69 (ddt, $J = 21,5, 14,4, 7,3$ Hz, 3H), 1,51 (dd, $J = 10,6, 5,8$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 529,3.

Ejemplo 102: 6-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

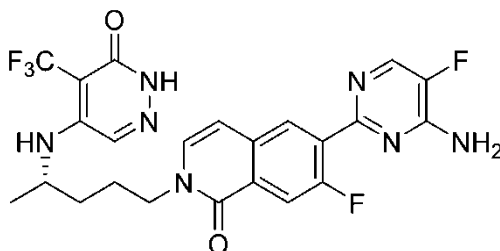
**Ejemplo 102**

[0439] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapa 5. Se usó 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-

butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,21 – 7,83 (m, 4H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 12,7 Hz, 6H), 1,70 (ddt, J = 20,6, 13,7, 7,1 Hz, 3H), 1,51 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 534,3.

Ejemplo 103: 6-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

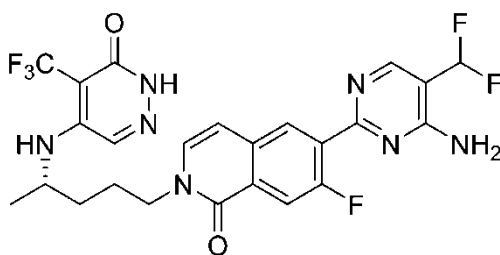


Ejemplo 103

[0440] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-fluoro-pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,83 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (dt, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,83 – 1,58 (m, 3H), 1,51 (q, J = 6,8, 6,4 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 522,3.

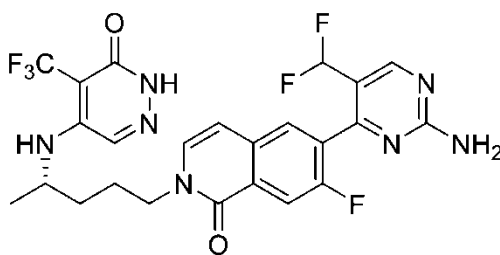
Ejemplo 104: 6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 104**

[0441] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapa 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,01 – 7,85 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 54,1$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,36 (dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,84 – 1,58 (m, 3H), 1,51 (dt, $J = 12,0, 6,3$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 554,3.

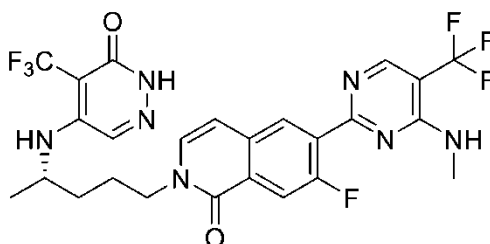
Ejemplo 105: 6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 105**

[0442] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapla 5. Se usó 4-cloro-5-(difluorometil)pirimidina-2-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,28 (m, 3H), 6,92 – 6,53 (m, 2H), 6,36 (dq, J = 6,9, 3,3 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 1,69 (ddt, J = 22,8, 9,1, 4,6 Hz, 3H), 1,51 (dt, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 554,3.

Ejemplo 106: 7-fluoro-6-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



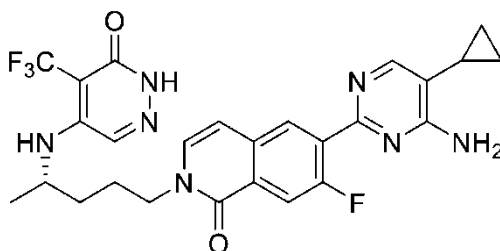
Ejemplo 105

[0443] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapla 5. Se usó 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **7-fluoro-6-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,68 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 8,5, 7,2 Hz,

3H), 3,01 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,83 – 1,59 (m, 2H), 1,50 (dq, $J = 12,9, 6,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,16 (dd, $J = 6,5, 3,6$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 586,3.

Ejemplo 107: 6-(4-amino-5-ciclopropil-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

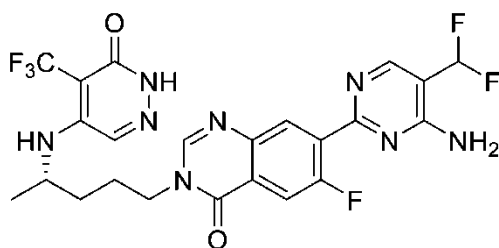


Ejemplo 107

[0444] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-ciclopropil-pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(4-amino-5-ciclopropil-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,21 – 7,97 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,7, 3,8$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 4H), 1,51 (dt, $J = 11,9, 6,1$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,80 – 0,66 (m, 2H). ES/MS: m/z 544,3.

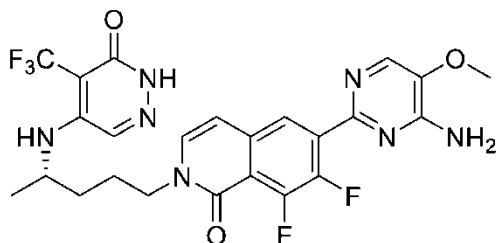
Ejemplo 108: 7-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

**Ejemplo 108**

[0445] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapa 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **7-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 54,1$ Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 3,99 (q, $J = 10,6, 8,4$ Hz, 3H), 1,83 – 1,59 (m, 3H), 1,52 (dq, $J = 12,9, 6,2$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 555,3.

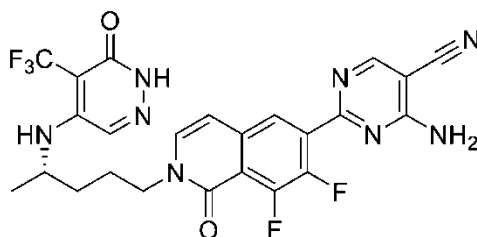
Ejemplo 109: 6-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 109**

[0446] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapla 5. Se usó 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,39 – 6,29 (m, 1H), 4,04 – 3,85 (m, 6H), 2,77 (s, 1H), 1,78 – 1,40 (m, 6H), 1,18 (dd, $J = 6,3, 3,8$ Hz, 4H). ES/MS: m/z 552,3.

Ejemplo 110: 4-amino-2-[7,8-difluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]pirimidin-5-carbonitrilo

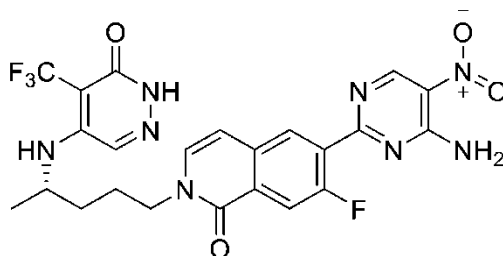


Ejemplo 110

[0447] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapla 5. Se usó 4-amino-2-cloro-pirimidina-5-carbonitrilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó el cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **4-amino-2-[7,8-difluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-isoquinolil]pirimidina-5-carbonitrilo**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 6,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,4, 3,8$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,68 (tt, $J = 15,4, 6,9$ Hz, 3H), 1,51 (dt, $J = 11,0, 6,1$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 547,3.

Ejemplo 111: 6-(4-amino-5-nitro-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

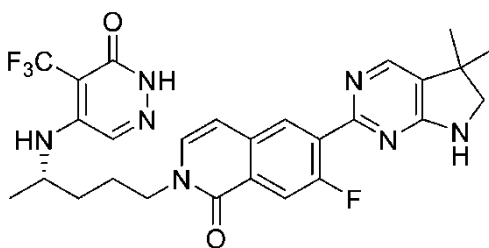


Ejemplo 111

[0448] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-nitro-pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(4-amino-5-nitro-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,6, 4,0$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,70 (ddd, $J = 22,5, 13,3, 4,5$ Hz, 2H), 1,51 (dt, $J = 8,9, 6,2$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 549,3.

Ejemplo 112: 6-(5,5-dimetil-6,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

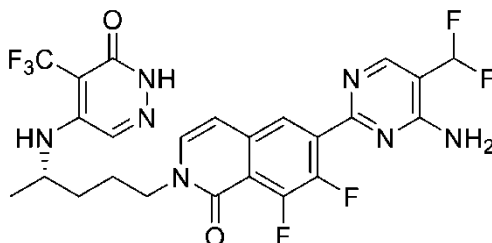


Ejemplo 112

[0449] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapá 5. Se usó 2-cloro-5,5-dimetil-6,7-dihidropirroló[2,3-d]pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(5,5-dimetil-6,7-dihidropirroló [2,3-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29 – 8,11 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,99 (q, $J = 9,2, 7,8$ Hz, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,84 – 1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,17 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 558,4.

Ejemplo 113: **6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**



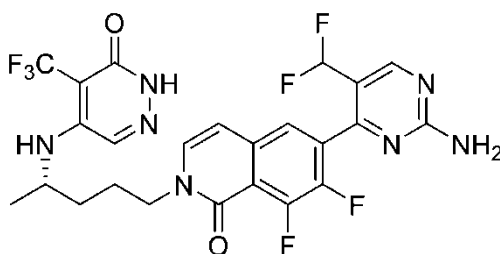
Ejemplo 113

[0450] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapá 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d6) δ 12,44 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 – 7,79 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 3,96 (dt, J = 13,3, 7,2 Hz, 3H), 1,68 (td, J = 14,6, 14,0, 7,1 Hz, 3H), 1,50 (dq, J = 12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: m/z 572,3.

Ejemplo 114: 6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

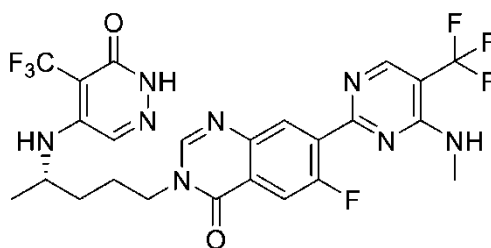


Ejemplo 114

[0451] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 4-cloro-5-(difluorometil)pirimidina-2-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 – 7,45 (m, 4H), 6,98 – 6,55 (m, 2H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 3,97 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 3H), 1,69 (qt, J = 8,7, 4,4 Hz, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 572,3.

Ejemplo 115: 6-fluoro-7-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

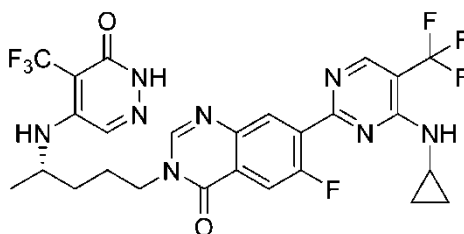


Ejemplo 115

[0452] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-fluoro-7-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,71 – 8,60 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 – 7,85 (m, 2H), 7,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,35 (dq, J = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 6,2 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,85 – 1,44 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 587,3.

Ejemplo 116: 7-[4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

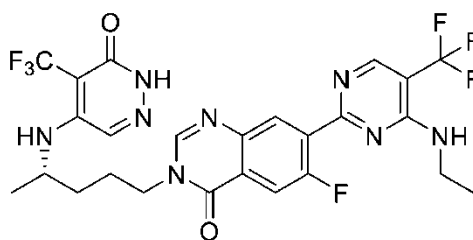


Ejemplo 116

[0453] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapá 5. Se usó 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **7-[4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,99 – 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,8$, 3,8 Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,01 (tq, $J = 7,3$, 3,8 Hz, 1H), 1,72 (td, $J = 15,7$, 6,6 Hz, 3H), 1,52 (dt, $J = 12,4$, 6,4 Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,85 – 0,64 (m, 4H). ES/MS: m/z 613,3.

Ejemplo 117: 7-[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona



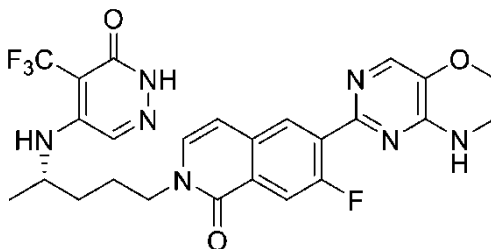
Ejemplo 117

[0454] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

Etapá 5. Se usó 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **7-[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 8,9$, 3,7 Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 11,3$,

8,8 Hz, 3H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 1,86 – 1,61 (m, 3H), 1,53 (dd, J = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 1,24 – 1,11 (m, 6H). ES/MS: m/z 601,3.

Ejemplo 118: 6-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

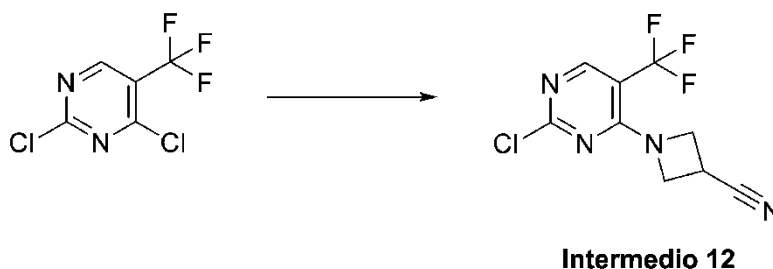


Ejemplo 118

[0455] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 9 con los siguientes cambios:

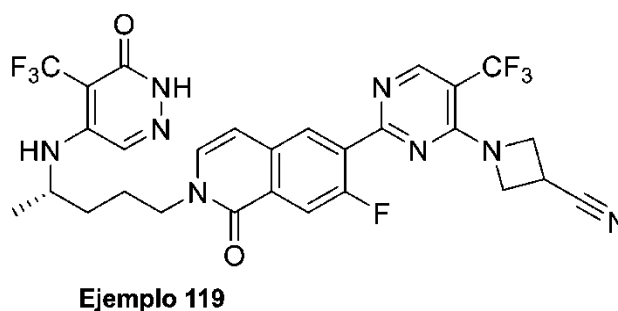
Etapas 5. Se usó 2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y se usó 20 % molar de cataCXium Pd G4 en lugar de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **6-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 – 7,78 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (q, J = 3,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 3,56 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 1,70 (ddt, J = 28,3, 15,0, 7,3 Hz, 3H), 1,51 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 546,3.

Intermedio 12: Preparación de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo



[0456] Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,722 ml, 4,15 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (300 mg, 1,38 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-carbonitrilo (164 mg, 1,38 mmol) en DMF (2,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y, después se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para obtener 177 mg (49 %) de **1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azetidín-3-carbonitrilo**. ES/MS: m/z 262,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119: (S)-1-(2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo



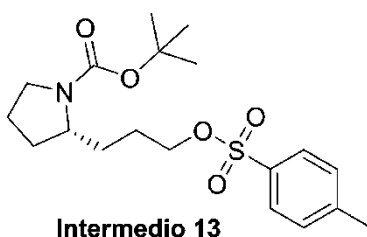
[0457] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 2-bromo-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona

Etapla 3. Se usó 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azetidin-3-carbonitrilo en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y se añadieron 20 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación para dar **(S)-1-(2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azetidin-3-carbonitrilo**.

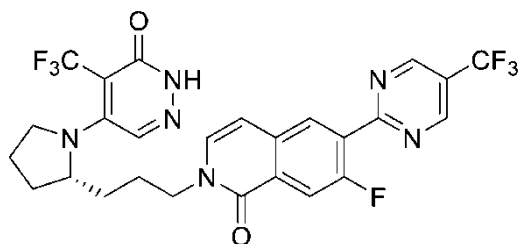
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,42 – 6,27 (m, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 2H), 4,50 – 4,43 (m, 2H), 4,01 – 3,97 (m, 4H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 637,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 13: Preparación de (S)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:



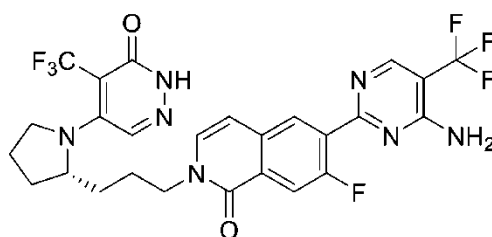
[0458] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 3, usando (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (1R,2S,5S)-2-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo para dar (S)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 156,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120: (S)-7-fluoro-2-(3-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-2-il)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 120**

[0459] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y (S)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 1H), 3,20 (dd, $J = 10,9, 6,4$ Hz, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,52 (m, 6H), 1,51 – 1,38 (m, 1H). ES/MS m/z : 583,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

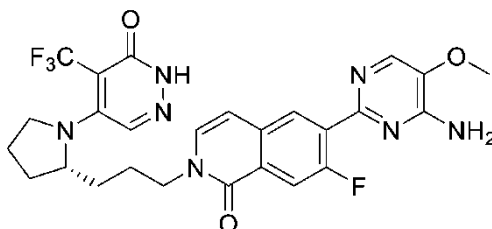
Ejemplo 121: (S)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(3-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidin-2-il)propil)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 121**

[0460] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y (S)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-(*terc*-

butoxicarbonil)amino)pentilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 1H), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,50 (m, 5H), 1,50 – 1,37 (m, 1H). ES/MS m/z : 598,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

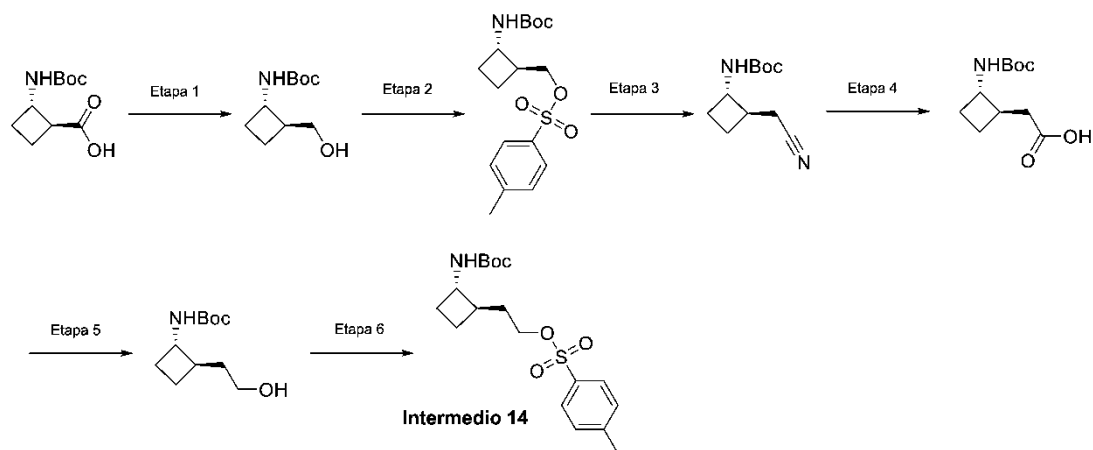
Ejemplo 122: (S)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(3-(1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidin-2-il)propil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 122

[0461] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y (S)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,51 (m, 5H), 1,50 – 1,37 (m, 1H). Un pico de metileno se obstruye por señal de agua. ES/MS m/z : 560,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

Intermedio 14: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)etilo



[0462] Etapa 1. En un vial se colocaron ácido (1S,2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutan-1-carboxílico (2,40 g, 11,2 mmol) y trietilamina (1,55 ml, 11,2 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (1,07 ml, 11,2 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se filtró después para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (633 mg, 16,7 mmol) en 20 % de THF acuoso (100 ml) mantenido a 0 °C. La mezcla de reacción después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se diluyó con NH₄Cl, saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % v/v de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 1,21 g (54 %) de **((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo**. ES/MS: *m/z* 223,967 [M+Na].

[0463] Etapa 2. En un vial se colocaron (1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclobutil)carbamato de *terc*butilo (1,21 g, 6,01 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (3,14 ml, 18,0 mmol) en DCM (45,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,72 g, 9,02 mmol) y DMAP (147 mg, 1,20 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 64 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. La purificación mediante flash (elución

con acetato de etilo v/v al 0-100 % en hexanos) proporcionó 756 mg (35 %) de **4-metilbencenosulfonato de ((1S, 2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)metilo**. ES/MS m/z : 356,042 [M+H].

[0464] Etapa 3. A una solución de 4 metilbencenosulfonato de [(1S,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil]metil (756 mg, 2,13 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió NaCN (1,04 g, 21,3 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 72 h, después se diluyó con agua y NaHCO₃ saturado acuoso, después se extrajo con EtOAc (2x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % v/v de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 373 mg (83 %) de **((1S,2R)-2-(cianometil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo**. ES/MS m/z : 211,1 [M+H]⁺.

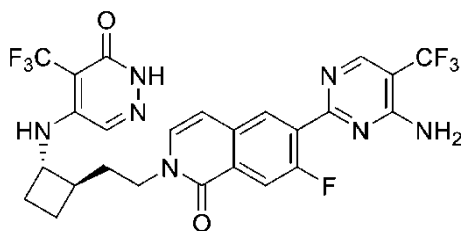
[0465] Etapa 4. A una solución de N-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo (373 mg, 1,77 mmol) en EtOH (7,0 ml) se añadió NaOH (7,0 ml, 6,0 M, 42 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 16 h y, después, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 6M. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir 373,0 mg (92 %) de **ácido 2-[(1R,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil]acético**. El material crudo se usó en la subsecuente etapa sin purificación adicional.

[0466] Etapa 5. En un vial se colocaron ácido 2-[(1R,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutil]acético (290 mg, 1,26 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,79 mmol) en THF (15,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (0,182 ml, 1,90 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se filtró después para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (144 mg, 3,79 mmol) en 20 % de THF acuoso (15,0 ml) mantenido a 0 °C. La mezcla

de reacción después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se diluyó con NH_4Cl , saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % v/v de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 183 mg (67 %) de **N-[(1S,2R)-2-(2-hidroxietil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS: m/z 216,012 $[\text{M}+\text{NH}]$.

[0467] Etapa 6. En un vial se colocaron N-[(1S,2R)-2-(2-hidroxietil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo (183 mg, 0,85 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,592 ml, 3,40 mmol) en DCM (10,0 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (324 mg, 1,70 mmol) y DMAP (20,8 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación mediante flash (elución con 0-100 % v/v de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 103 mg (33 %) de **4-metilbencenosulfonato de 2-[(1R,2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil]etil**. ES/MS m/z : 370,099 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 123: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclobutil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona

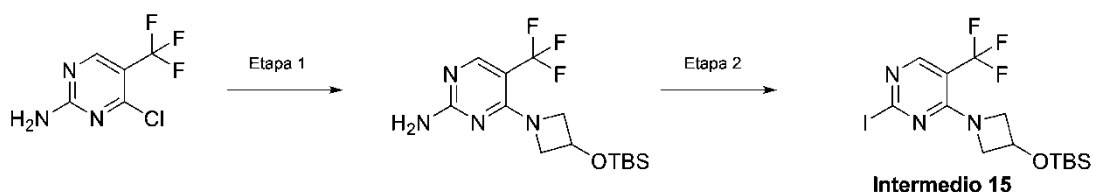


Ejemplo 123

[0468] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de 2-

((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)etilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)amino)pentilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 2,26 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 3H), 1,36 – 1,23 (m, 1H). Un protón parece superponerse con la señal de DMSO. ES/MS m/z : 584,30 [M+H].

Intermedio 15: Preparación de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)azetidín-1-il)-2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina

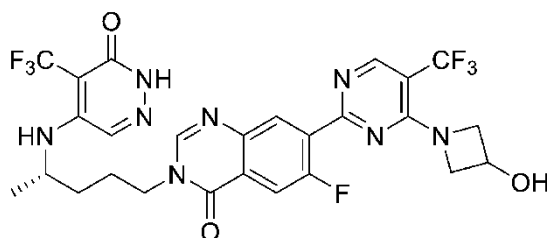


[0469] Etapa 1. A una solución de 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (500 mg, 2,53 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-ol (277 mg, 2,53 mmol) en DMF (16,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,41 ml, 25,3 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C por 1 h, después, se enfrió hasta la temperatura ambiente seguido por la adición de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (763 mg, 5,06 mmol) e imidazol (379 mg, 5,57 mmol). La solución resultante se calentó hasta 80 °C durante 3 horas y se diluyó con NH_4Cl saturado acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre (MgSO_4) y se concentró. La purificación mediante flash (elución con 0-100 % de acetato de etilo v/v en hexanos) proporcionó 565 mg (64 %) de 4-[3-[(dimetil)silil]oxiazetidín-1-il]-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina de *tert*-butilo ES/MS m/z : 350,196 [M+H].

[0470] Etapa 2. Una solución de 4-[3-[(dimetil)silil]oxiazetidín-1-il]-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina de *tert*-butilo (465 mg, 1,33 mmol), diyodometano (4,30 ml, 53,4 mmol), *tert*-butilnitrito (0,635 ml, 5,34 mmol), y CuI (50,8 mg,

0,267 mmol) en MeCN (5,0 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h, después se vertió en Na₂S₂O₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante flash (elución con 0-100 % de acetato de etilo v/v en hexanos) proporcionó 40 mg (7 %) de **[1-[2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]azetidin-3-il]oxi-dimetil-silano de terc-butilo** ES/MS *m/z*: 459,340 [M+H].

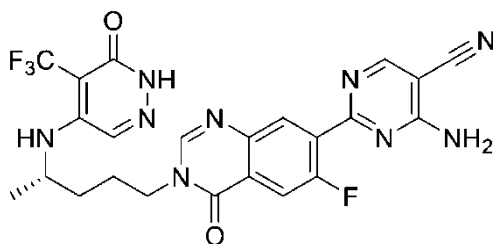
Ejemplo 124: (S)-6-fluoro-7-(4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 124

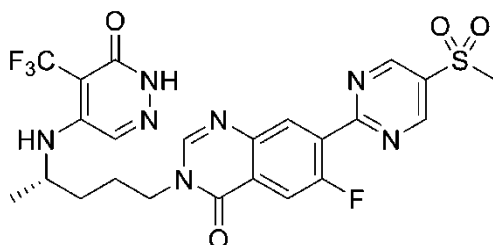
[0471] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)azetidin-1-il)-2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 6,41 – 6,27 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 2H), 4,04 – 3,98 (m, 4H), 1,83 – 1,62 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 629,30 [M+H].

Ejemplo 125: (S)-4-amino-2-(6-fluoro-4-oxo-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)pirimidina-5-carbonitrilo

**Ejemplo 125**

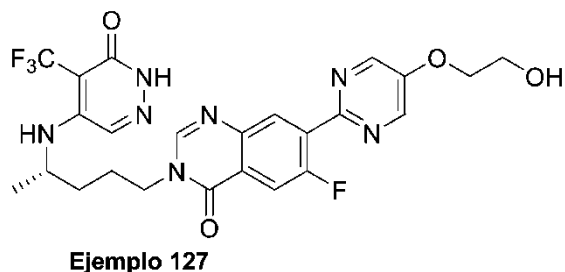
[0472] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 4-amino-2-cloropirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 6,39 – 6,28 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 530,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126: (S)-6-fluoro-7-(5-(metilsulfonyl)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona

**Ejemplo 126**

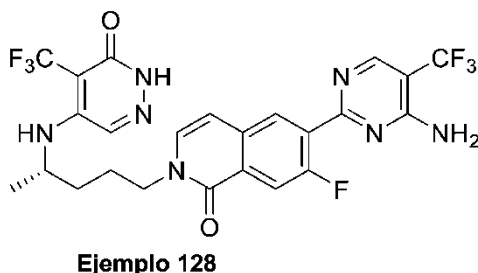
[0473] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-cloro-5-(metilsulfonyl)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,82 – 1,62 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 568,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 127: (S)-6-fluoro-7-(5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona



[0474] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 2H), 6,35 (dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 3H), 3,80 – 3,77 (m, 2H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 550,30 $[\text{M}+\text{H}]$.

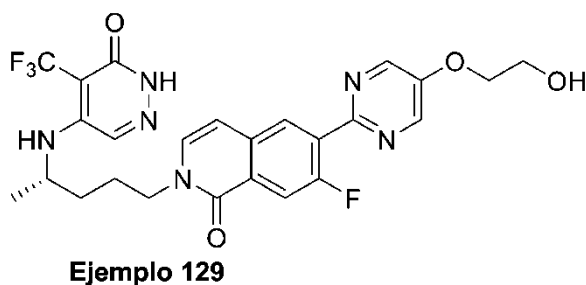
Ejemplo 128: (S)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



[0475] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(1H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H),

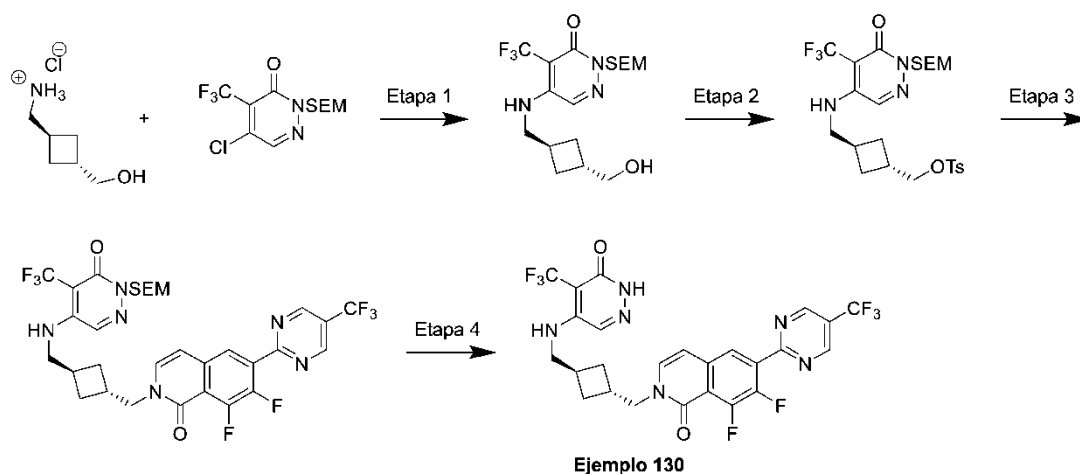
8,66 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 2H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 573,30 $[M+H]$.

Ejemplo 129: (S)-7-fluoro-6-(5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



[0476] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, usando 5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 2H), 6,35 (dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 3H), 3,80 – 3,77 (m, 2H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 550,30 $[M+H]$.

Ejemplo 130: 7,8-difluoro-2-(((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)metil)ciclobutil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0477] Etapa 1. Se sintetizó 5-((((1R,3R)-3-(hidroximetil)ciclobutil)metil)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 7) usando ((1R,3R)-3-(aminometil)ciclobutil)metanol (sal de HCl) en lugar de 2-[(4S)-4-aminopentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 408,14 $[M+H]^+$.

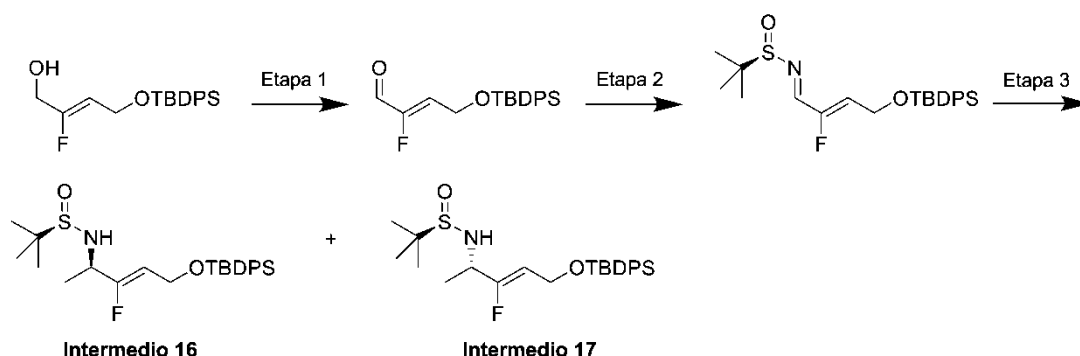
[0478] Etapa 2. Se sintetizó 4-metilbencenosulfonato de ((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)metil)ciclobutil)metilo como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 2) usando 5-((((1R,3R)-3-(hidroximetil)ciclobutil)metil)amino)-4-(trifluorometil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona en lugar de N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 562,10 $[M+H]^+$.

[0479] Etapa 3. Se sintetizó 7,8-difluoro-2-((((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)metil)ciclobutil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 3) usando 4-metilbencenosulfonato de ((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)metil)ciclobutil)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo] y 7,8-difluoro-

6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 717,12 $[M+H]^+$.

[0480] Etapa 4. Se sintetizó 7,8-difluoro-2-(((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)metil)ciclobutil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 8) usando 7,8-difluoro-2-(((1R,3R)-3-(((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazina)-4-il)amino)metil)ciclobutil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 8,24 (dd, $J = 6,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,79 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H). ES/MS m/z : 587,30 $[M+H]^+$.

Intermedios 16 y 17: (R)-N-((R,Z)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-fluoropent-3-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16) y (R)-N-(S,Z)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-fluoropent-3-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (17)



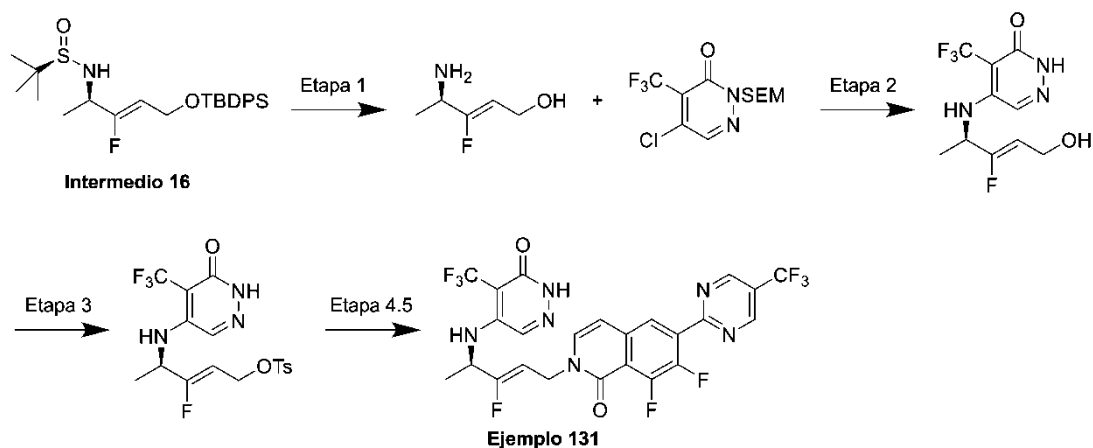
[0481] Se preparó (Z)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-en-1-ol como se describe en *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22 (5-8), 659-661; **2003**.

[0482] Etapa 1. Una suspensión de (Z)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-en-1-ol (585 mg, 1,7 mmol) e IBX (45 %, 3,17 g, 5,1 mmol) en acetato de etilo (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Al enfriarse, el sólido se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-25 % de hexanos para proporcionar **(Z)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-enal**. ES/MS *m/z*: 365,20 [M+Na]⁺.

[0483] Etapa 2. A la solución de (Z)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-enal (265 mg, 0,774 mmol) en THF (15,0 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (0,41 ml, 1,93 mmol) y (*R*)-*terc*-butilsulfinilamina (234 mg, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Al enfriarse, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-50 % de hexanos para obtener **(R)-N-((1E,2Z)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-en-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida**. ES/MS *m/z*: 446,12 [M+H]⁺.

[0484] Etapa 3. A la solución de (R)-N-((1E, 2Z)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-fluorobut-2-en-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (282 mg, 0,633 mmol) en PhMe (3,0 ml) a 0 °C se añadió una solución 3,0 M de MeMgBr en Et₂O (0,548 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al enfriarse, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-80 % de hexanos para obtener **(R)-N-((R,Z)-5-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-3-fluoropent-3-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (X)** y **(R)-N-((S,Z)-5-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-3-fluoropent-3-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Y)**. ES/MS *m/z*: 484,30 [M+Na]⁺.

Ejemplo 131: Preparación de (R,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0485] Etapa 1. A una solución de (R)-N-((R,Z)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-fluoropent-3-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Intermedio 16, 100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2,00 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (0,325 ml, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, se usó **(R,Z)-4-amino-3-fluoropent-2-en-1-ol crudo** (sal de HCl) en la siguiente etapa.

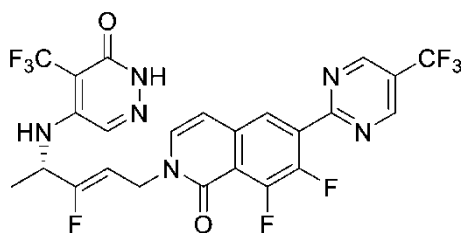
[0486] Etapa 2. Se sintetizó (R,Z)-5-((3-fluoro-5-hidroxipent-3-en-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 7) usando (R,Z)-4-amino-3-fluoropent-2-en-1-ol (sal de HCl) en lugar de 2-[[4S)-4-aminopentil]-6-[5-(trifluorometilo) pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 434,20 $[M+Na]^+$.

[0487] Etapa 3. Se sintetizó 4-metilbencenosulfonato de (R,Z)-3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 2) usando (R,Z)-5-((3-fluoro-5-hidroxipentil-en-2-il)amino)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona en lugar de N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de terc-butilo. ES/MS m/z : 566,10 $[M+H]^+$.

[0488] Etapa 4. Se sintetizó (R,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 3) usando 4 -metilbencenosulfonato de (R,Z)-3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il en lugar de 4 -metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)pentilo] y 7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 721,12 $[M+H]^+$.

[0489] Etapa 5. Se sintetizó (R,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 8) usando (R,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent)-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,25 (dd, $J = 6,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (dt, $J = 8,1, 3,5$ Hz, 1H), 5,32 (dt, $J = 37,3, 7,0$ Hz, 1H), 4,79 (dt, $J = 13,0, 6,9$ Hz, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 591,20 $[M+H]^+$.

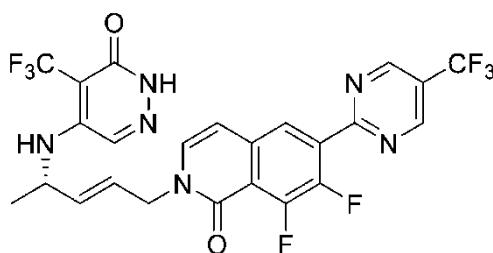
Ejemplo 132: (S,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 132

[0490] Se sintetizó (S,Z)-7,8-difluoro-2-(3-fluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 132 usando intermedio 17 en lugar de intermedio 16. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,25 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 37,3, 7,0 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS m/z : 591,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

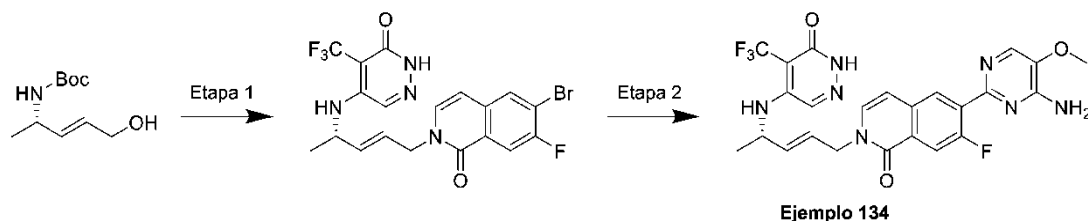
Ejemplo 133: (S,E)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 133

[0491] Se sintetizó (S,E)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 132 usando (S,E)-(5-hidroxipent-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (*Chem. Lett.* **1986**,5, 815-18) en lugar del Intermedio 16. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,25 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 37,3, 7,0 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H). ES/MS m/z : 572,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

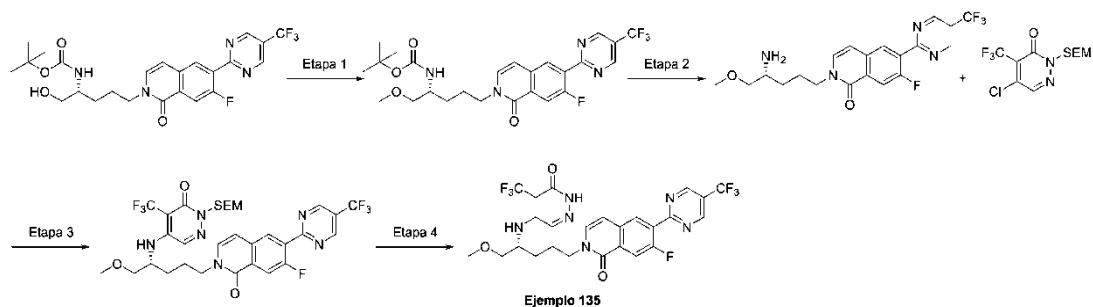
Ejemplo 134: Preparación de (S,E)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0492] Etapa 1. Se sintetizó (S,E)-6-bromo-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 132 (Etapas 1-4) usando (S,E)-(5-hidroxipent-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (*Chem. Lett.* **1986**, 5, 815-18) en lugar de intermedio 16 y 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. ES/MS *m/z*: 617,06 [M+H]⁺.

[0493] Etapa 2. Se sintetizó (S,E)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pent-2-en-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 17 (etapa 3) usando 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi) piridina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,32 (s, 0,35H), 12,49 (s, 0,65H), 9,34 (d, J = 8,1 Hz, 0,35H), 8,15 (s, 0,35H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 0,65H), 7,43 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 5,92 – 5,69 (m, 2H), 4,71 – 4,50 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 532,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: Preparación de (R)-7-fluoro-2-(5-metoxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0494] Etapa 1. A una solución de ácido (2R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoico (sintetizado como se describe en el Ejemplo 88, etapas 1-3) (39,3 mg, mmol) en acetonitrilo anhidro (1,00 ml) se añadió óxido de plata (76,3 mg, 0,329 mmol) y yodometano (104 mg, 0,731 mmol). La mezcla heterogénea se protegió de la luz y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al finalizar, el sólido se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener N-[(1R)-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-(metoximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS *m/z*: 525,2 [M+H]⁺.

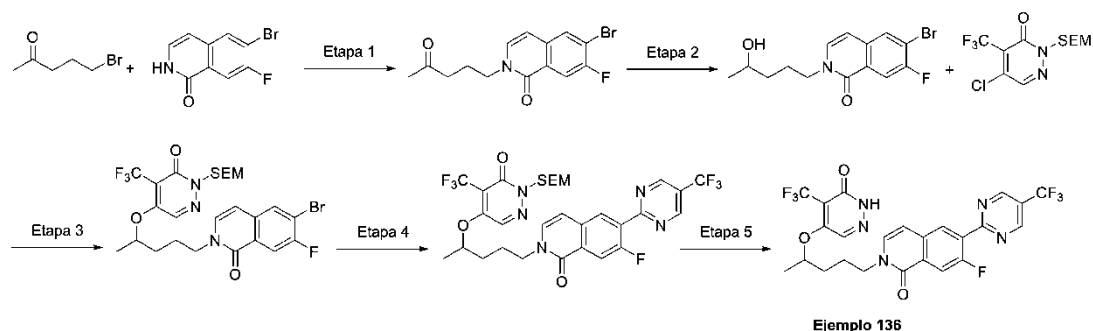
[0495] Etapa 2. Se sintetizó 2-[(4R)-4-amino-5-metoxi-pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona como se describe en el Ejemplo 88 (etapa 4) usando N-[(1R)-4-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-1-(metoximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS *m/z*: 425,2 [M+H]⁺.

[0496] Etapa 3. Se sintetizó 7-fluoro-2-[(4R)-5-metoxi-4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona como se describe en el Ejemplo 88 (etapa 5) usando 2-[(4R)-4-amino-5-metoxi-pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ES/MS *m/z*: 717,2 [M+H]⁺.

[0497] Etapa 4. 7-fluoro-2-[(4R)-5-metoxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (se

sintetizó como se describe en el Ejemplo 88 (Etapa 6) usando 7-fluoro-2-[(4R)-5-metoxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,81 – 1,70 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H). ES/MS m/z : 587,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136: Preparación de 7-fluoro-2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]oxi]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0498] Etapa 1. A una solución de 5-bromopentan-2-ona (375 mg, 2,27 mmol) y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (250 mg, 1,03 mmol) en DMF (11,0 ml) se añadieron C_2CO_3 (1,20 g, 3,62 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó durante 4 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc y el sólido se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener 6-bromo-7-fluoro-2-(4-oxopentil)isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 327,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] Etapa 2. A una solución de 6-bromo-7-fluoro-2-(4-oxopentil)isoquinolin-1-ona (224 mg, 0,687 mmol) en EtOH (7,0 ml) se añadió NaBH_4 (52,0 mg, 1,37 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar, la mezcla se acidificó usando HCl (ac.)_(ac.) 1N (pH ~3) a

0 °C y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo* y se usó sin purificación adicional. ES/MS *m/z*: 329,2 [M+H]⁺.

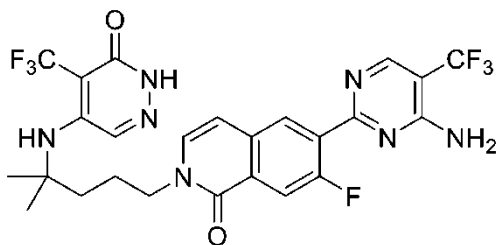
[0500] Etapa 3. Una solución de 6-bromo-7-fluoro-2-(4-hidroxipentil)isoquinolin-1-ona (124 mg, 0,378 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (248 mg, 0,756 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (293 mg, mmol) en DMF (3,8 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para proporcionar 6-bromo-7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]oxipentil]isoquinolin-1-ona. ES/MS *m/z*: 622,2 [M+H]⁺.

[0501] Etapa 4. Una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]oxipentil]isoquinolin-1-ona (160,0 mg, 0,258 mmol), bis(pinacolato)diboro (98,2 mg, 0,387 mmol), KOAc (75,9 mg, 0,774 mmol), diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) de dicloro (21,1 mg, 0,026 mmol) en dioxano (2,0 ml) se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró *in vacuo* para proporcionar el éster borónico correspondiente. Una mezcla de 7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]oxipentil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (172 mg, 0,258 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (212 mg, 0,773 mmol), cataCXium A Pd G4 (37,5 mg, 0,051 mmol) y Na₂CO₃ (ac.) 2M (0,39 ml) en dioxano (1,00 ml) se purgó con gas nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 20 minutos. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto

crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para proporcionar 7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]oxipentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ES/MS m/z : 688,1 $[M+H]^+$.

[0502] Etapa 5. Se sintetizó 7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]oxi]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona como se describe en el Ejemplo 5 (etapa 8) usando 7-fluoro-2-[4-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]oxipentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,08 – 4,96 (m, 1H), 4,02 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,88 – 1,61 (m, 4H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 558,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-metil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 137

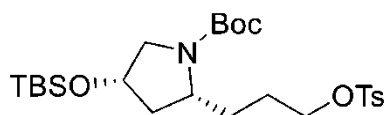
[0503] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5 con los siguientes cambios:

Etapa 1: Se usó (5-hidroxi-2-metilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en lugar de N-[(1S)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo.

Etapa 4: Se usó (5-(6-bromo-7-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en lugar de N-[(1S)-4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo

Etapa 5: Se usaron (5-(7-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo, 2-cloro-5-(trifluorometil) pirimidin-4-amina, y CataCXium Pd G4 en lugar de N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo, 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina y [1,1'-bis (di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), respectivamente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,01 – 7,82 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,91 (m, 3H), 1,75 (m, 5H), 1,38 (s, 6H). ES/MS m/z : 586,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 18: Preparación de (2R,4S)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



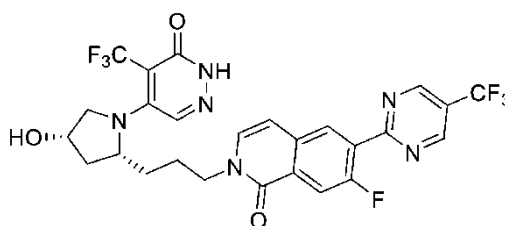
Intermedio 18

[0504] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 3, usando (2S,4S)-4-(*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (1R,2S,5S)-2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0505] Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento usado anteriormente o una modificación del procedimiento anterior a partir de los materiales de partida correspondientes.

Intermedio núm.	Estructura	LCMS (ESI, m/z): [M+H] ⁺
19		420,1
20		402,0
21		402,1
22		410,2

Ejemplo 138: Preparación de 7-fluoro-2-(3-((2R,4S)-4-hidroxi-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-2-il)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 138

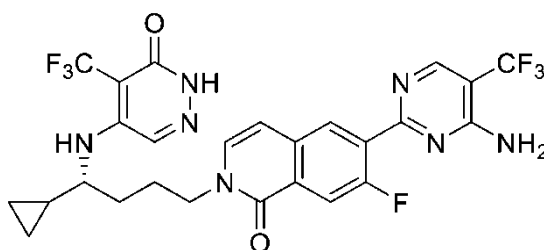
[0506] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando (2R,4S)-4-(terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo] para proporcionar **7-fluoro-2-(3-((2R,4S)-4-hidroxi-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)pirrolidin-2-il)propilo)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,13 – 7,91 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,16 – 3,86 (m, 3H), 3,74 – 3,15 (m, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 1,94 – 1,59 (m, 3H), 1,51 (m, 2H). ES/MS m/z: 599,1 [M+H].

[0507] Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento usado anteriormente o una modificación del procedimiento anterior a partir de los materiales de partida correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	Int. núm.	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
139		19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,73 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 3H), 3,49 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,81 – 2,60 (m, 1H), 2,47 – 2,21 (m, 1H), 1,90 – 1,53 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 619,3 [M+H].
140		20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,60 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 52,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (hept, J = 6,3 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 39,3, 13,1 Hz, 1H), 3,37 – 3,22 (m, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 1H), 2,06 – 1,45 (m, 5H). ES/MS <i>m/z</i> : 601,3 [M+H].
141		21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,52 (s, 1H), 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,42 – 5,15 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,00 (hept, J = 6,7 Hz, 2H), 3,80 – 3,51 (m, 2H), 2,35 (ddt, J = 26,7, 13,8, 6,9 Hz, 1H), 1,98 (ddt, J = 22,1, 13,8, 4,1 Hz, 1H), 1,87 – 1,46 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 601,3 [M+H].
142		22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 4H), 3,82 (s, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,75 (d, J = 23,5 Hz, 3H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 0,70 – 0,56 (m, 2H), 0,56 – 0,47 (m, 1H), 0,45 – 0,38 (m, 1H).
143		22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,83 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 3H), 1,71 – 1,61 (m,

			1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 0,69 – 0,56 (m, 2H), 0,54 – 0,48 (m, 1H), 0,46 – 0,38 (m, 1H).
--	--	--	--

Ejemplo 144: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (GS-1297284)



Ejemplo 144

[0508] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

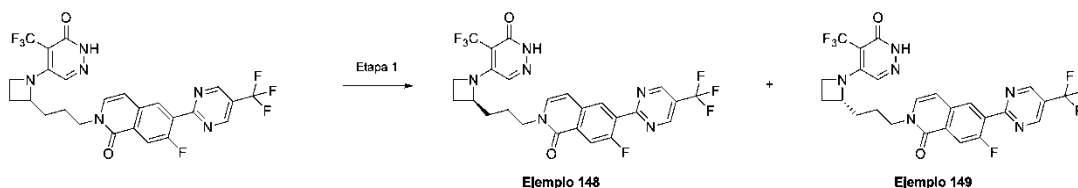
Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de [(4R)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butilo] se usó en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil].

Etapas 3. Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,71 (d, J = 38,7 Hz, 4H), 1,09 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 0,49 (dt, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 0,38 (td, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 0,24 (ddq, J = 18,5, 9,4, 4,7 Hz, 2H). ES/MS m/z : 598,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0509] Los siguientes Ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento usado anteriormente para la síntesis del Ejemplo 144 o una modificación del procedimiento anterior a partir de los materiales de partida correspondientes.

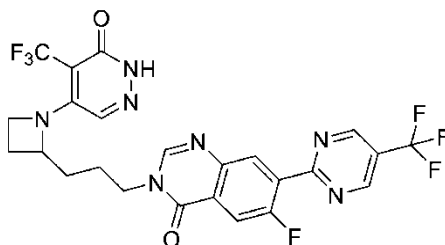
Ej. núm.	Estructura	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
145		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 9,0, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,70 (d, J = 38,2 Hz, 4H), 1,09 (dq, J = 8,3, 4,2, 3,5 Hz, 1H), 0,49 (dp, J = 8,5, 4,1, 3,6 Hz, 1H), 0,38 (tt, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 0,24 (ddq, J = 18,4, 9,4, 4,5 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 555,3 [M+H].
146		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 5H), 3,35 (s, 1H), 1,70 (d, J = 39,4 Hz, 4H), 1,10 (dt, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 0,49 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 0,38 (td, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 0,24 (ddq, J = 17,4, 9,4, 4,5 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 560,3 [M+H].
147		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,71 (d, J = 38,5 Hz, 4H), 1,08 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 0,49 (dp, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 0,38 (tt, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 0,23 (ddq, J = 18,3, 9,2, 4,6 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 580,3 [M+H].

Ejemplo 148 y Ejemplo 149: 7-fluoro-2-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidín-2-il]isoquinolin-1-ona y 7-fluoro-2-[3-[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidín-2-il]isoquinolin-1-ona



[0510] Etapa 1. La mezcla racémica se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 y se separó mediante SFC quiral (AD-H, 5 μ m, columna 21 x 250 mm; 40 % EtOH como cosolvente; 100 bar; 40 °C). El primer pico de elución se asignó como la configuración (*S*) (Ejemplo 149) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,65 – 9,39 (m, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,43 – 4,20 (m, 1H), 4,20 – 3,78 (m, 3H), 2,07 – 1,66 (m, 6H), y el segundo pico de elución se asignó como la configuración (*R*) (Ejemplo 150) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,17 – 3,79 (m, 3H), 2,09 – 1,66 (m, 6H). ES/MS m/z : 569,3 [M+H].

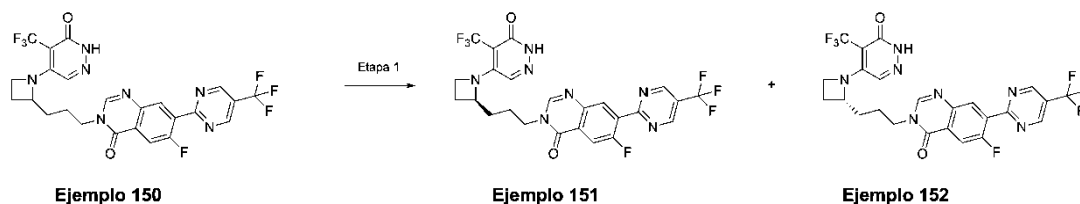
Ejemplo 150: 6-fluoro-3-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidín-2-il]quinazolin-4-ona



Ejemplo 150

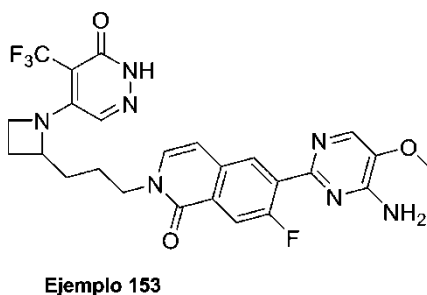
[0511] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 73, usando 7-bromo-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona para dar **6-fluoro-3-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidín-2-il]quinazolin-4-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,12 – 1,61 (m, 6H). ES/MS m/z : 570,3.

Ejemplo 151 y Ejemplo 152: 6-fluoro-3-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona y 6-fluoro-3-[3-[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona



[0512] Etapa 1. Los Ejemplos 151 y 152 se separaron del Ejemplo 150 a través de SFC quiral (AD-H, 5 μ m, columna de 21 x 250 mm; 40 % EtOH como cosolvente; 100 bar; 40 °C). El primer pico de elución se asignó como la configuración (S) (Ejemplo 152) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 2H), 3,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,04 – 1,65 (m, 5H), y el segundo pico de elución se asignó como la configuración (R) (Ejemplo 153) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,50 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,32 (d, J = 3,0 Hz, 0H), 4,06 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,02 – 1,69 (m, 5H). ES/MS m/z : 570,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 153: 6-(4-amino-5-metoxi-pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidín-2-il]propil]isoquinolin-1-ona

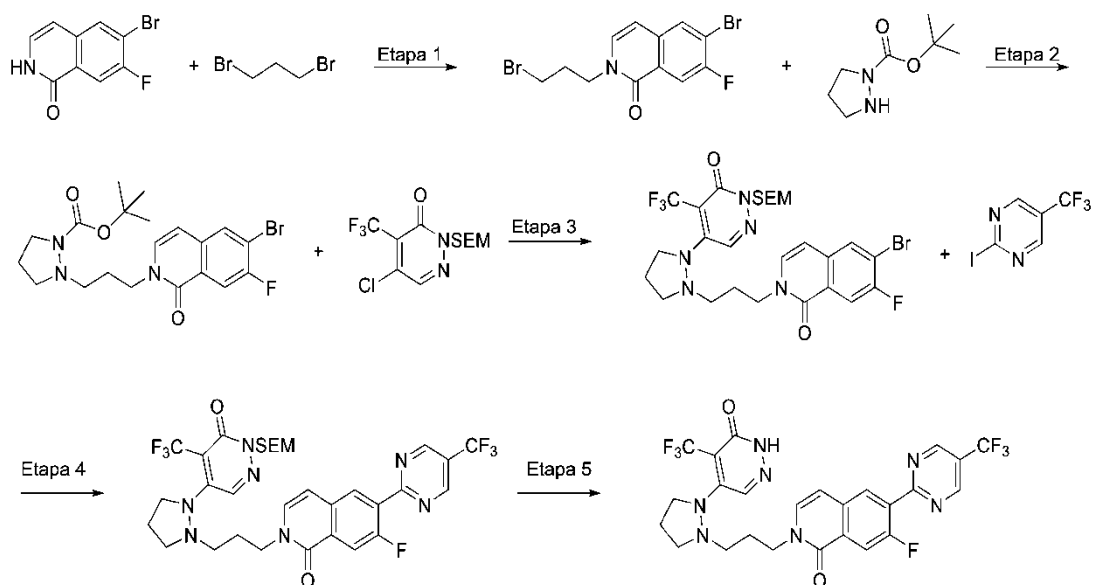


[0513] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapa 1. Se usó 2-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]azetidín-1-carboxilato de *terc*butilo en lugar de 2-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo] y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapa 3. Se usó 2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H), 2,00 – 1,66 (m, 6H). ES/MS m/z : 546,3 [M+H].

Ejemplo 154: 7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 154

[0514] Etapa 1. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (500 mg, 2,07 mmol), 1,3-dibromopropano (4,21 ml, 41,3 mmol) y carbonato de cesio (1,35 g, 4,13 mmol) en DMF (13,9 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) **para dar 6-bromo-2-(3-bromopropil)-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 363,8 [M+H].

[0515] Etapa 2. En un vial se colocaron 6-bromo-2-(3-bromopropil)-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (226 mg, 0,62 mmol), pirazolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,75 mmol), carbonato de cesio (406 mg, 1,25 mmol) y yoduro de sodio (93 mg, 0,62 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se dejó agitar 2 h. Después de agitar la mezcla a 60 °C, se inactivó con solución saturada de tiosulfato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **2-[3-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]pirazolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 455,9 [M+H].

[0516] Etapa 3. En un vial se colocaron 2-[3-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]pirazolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (169 mg, 0,37 mmol) y ácido trifluoroacético (0,29 ml, 3,7 mmol) en DCM (5,9 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, se concentró al vacío. Después se añadió al mismo vial 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (135 mg, 0,41 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,86 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h, y después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **6-**

bromo-7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]isoquinolin-1-ona.

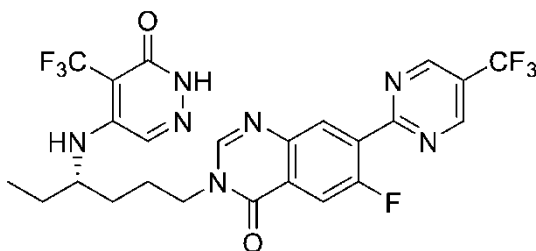
ES/MS m/z : 648,06 [M+H].

[0517] Etapa 4. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]isoquinolin-1-ona (82 mg, 0,13 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (11 mg, 0,013 mmol), acetato potásico (37 mg, 0,38 mmol) y bis(pinacolato)diboro (48 mg, 0,19 mmol) en dioxano (1,5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h, seguida por la adición de carbonato sódico acuoso 2M (0,19 ml, 0,38 mmol) y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (52 mg, 0,19 mmol). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite®, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z : 714,3 [M+H].

[0518] Etapa 5. En un vial se colocaron 7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,06 mmol), ácido trifluoroacético (0,05 ml, 0,6 mmol) y DCM (2,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto resultante se disolvió en metanol (2,6 ml) y se añadió etilendiamina (0,04 ml, 0,6 mmol) y se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para obtener **7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-pirimidin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,58 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,12

– 4,00 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,08 (d, $J = 53,5$ Hz, 2H), 2,91 – 2,56 (m, 3H), 2,13 (d, $J = 54,4$ Hz, 2H), 1,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). ES/MS m/z : 584,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155: **(S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona**



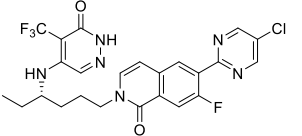
Ejemplo 155

[0519] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 37, usando 7-bromo-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona para dar **(S)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,39 – 6,17 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,90 – 1,41 (m, 5H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 572,3 $[M+H]^+$.

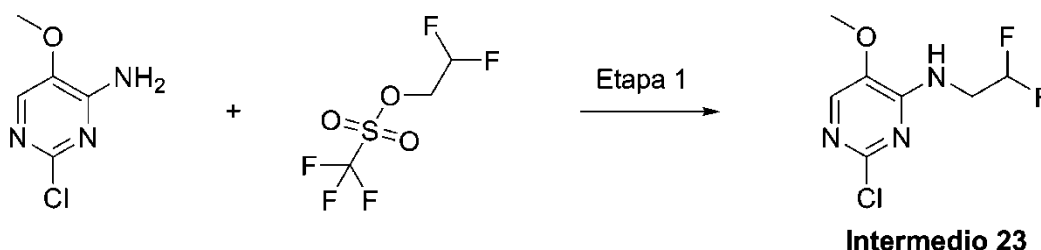
[0520]

[0521] Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando el procedimiento usado anteriormente o una modificación del procedimiento anterior a partir de los materiales de partida correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	^1H NMR/MS $[M+H]^+$
156		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 9,1, 3,6$ Hz, 1H), 4,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,87 – 1,46 (m, 5H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 554,3 $[M+H]^+$.

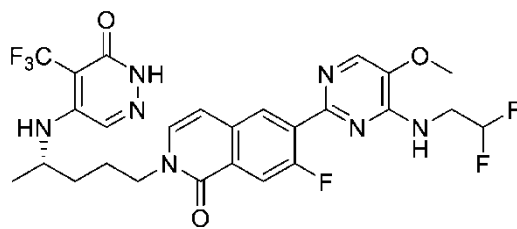
157		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 6,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 1,87 – 1,44 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 538,3 [M+H].

Intermedio 23: Preparación de 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-amina



[0522] Etapa 1. A un vial se añadió 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (250,0 mg, 1,57 mmol) y DMF (5,41 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidruro de sodio (72,0 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y se añadió trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetil (0,229 ml, 1,72 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de completar la conversión, la reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-metoxipirimidin-4-amina. ES/MS *m/z*: 337,9 [M+H].

Ejemplo 158: 6-[4-(2,2-difluoroetilamino)-5-metoxipirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



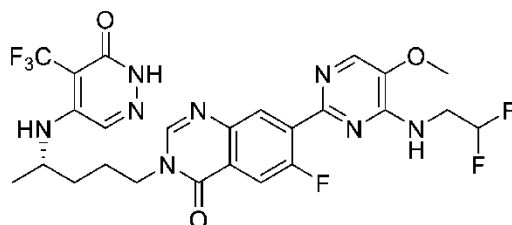
Ejemplo 158

[0523] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapas 3. Se usó 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,42 – 6,08 (m, 2H), 3,88 (m, $J = 15,0, 6,2, 4,3$ Hz, 5H), 1,79 – 1,43 (m, 4H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 598,3 [M+H].

Ejemplo 159: 7-[4-(2,2-difluoroetilamino)-5-metoxi-pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

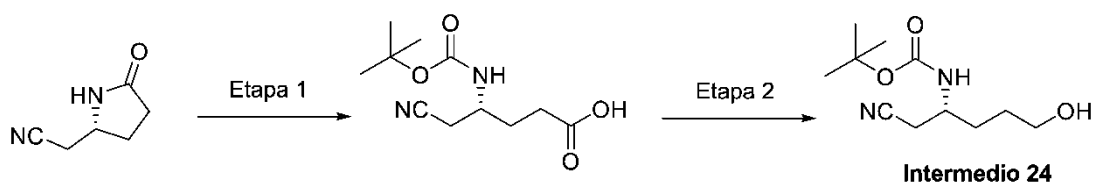


Ejemplo 159

[0524] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 29, usando 2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-metoxi-pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina para dar 7-[4-(2,2-difluoroetilamino)-5-metoxi-

pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4*S*)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1*H*-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,42 – 6,05 (m, 2H), 3,98 (d, $J = 16,4$ Hz, 5H), 3,84 (dtt, $J = 19,3, 9,3, 4,8$ Hz, 2H), 1,82 – 1,43 (m, 4H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 599,3.

Intermedio 24: Preparación de N-[(1*R*)-1-(cianometil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo

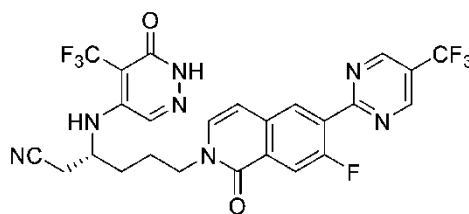


[0525] Etapa 1. Se recogió 2-[(2*R*)-5-oxopirrolidin-2-il]acetonitrilo (620 mg, 5,0 mmol) en HCl 1N (25,0 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Después de enfriarse, la reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se recogió en PhMe y se evaporó dos veces más. El residuo se disolvió después en THF (15,0 ml) y agua (15,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico (2,1 g, 25 mmol) seguido por dicarbonato de *terc*-butilo (2,20 g, 10 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. El pH se ajustó después a 3 con 10 % de KHSO₄ y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para producir **ácido (4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-ciano-pentanoico** que se llevó hacia adelante sin purificación suponiendo una conversión cuantitativa.

[0526] Etapa 2. El ácido (4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-ciano-pentanoico crudo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió TEA (0,77 ml, 5,5 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agitó rápidamente. Después se añadió cloroformiato de etilo (0,53 ml, 5,5 mmol) y la reacción se agitó durante una hora adicional antes de filtrar el clorhidrato de trietilamina y se lavó con una pequeña cantidad de THF. El filtrado se añadió después lentamente a 0 °C a una solución

de borohidruro sódico (570 mg, 15 mmol) en THF (20 ml) y agua (6 ml). Después de 2 h, se añadió cuidadosamente 10 % de KHSO₄ y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **N-[(1*R*)-1-(cianometil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 229,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 160: (3*R*)-6-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1*H*-piridazin-4-il]amino]hexanonitrilo



Ejemplo 160

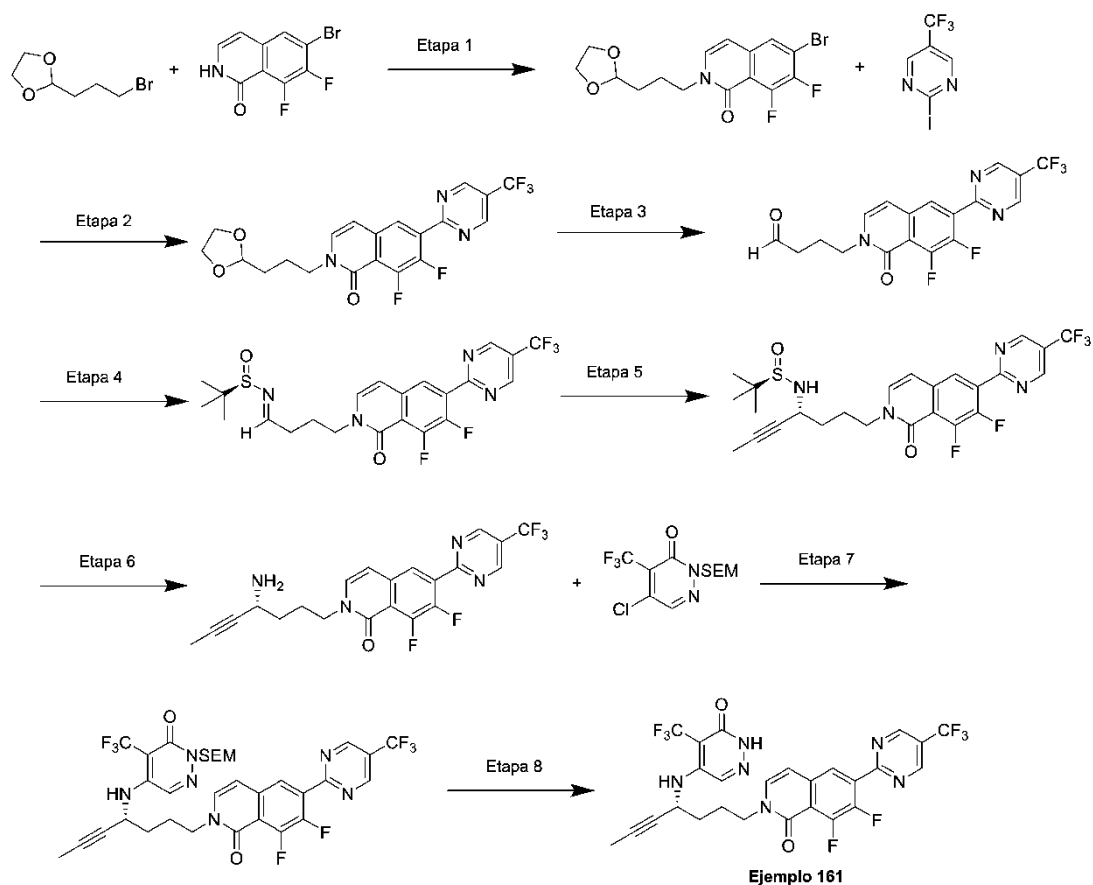
[0527] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 2-8 con los siguientes cambios:

Etapas 2. Se usó N-[(1*R*)-1-(cianometil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo en lugar de N-[(1*S*)-4-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo.

Etapas 5. Se añadieron 20 % molar de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación para dar (3*R*)-6-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1*H*-piridazin-4-il]amino]hexanonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,65 – 6,54 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 1,80 – 1,55 (m, 4H).

ES/MS: *m/z* 582,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 161: Preparación de 7,8-difluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hept-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0528] Etapa 1. Se disolvieron 6-bromo-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona (750 mg, 2,9 mmol) y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (0,43 ml, 3,2 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Después, se añadió Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,8 mmol) y la reacción se mantuvo durante 3,5 horas, en cuyo punto se diluyó con agua y EtOAc. Los sólidos se extinguieron y se filtraron para obtener un producto puro. El filtrado después se extrajo con EtOAc 3x. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron para obtener un residuo amarillo. Se añadió éter dietílico a esta y la mezcla se sometió a ultrasonidos para producir un sólido blanco que se recogió mediante filtración para dar una segunda cosecha de **6-bromo-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propil]-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 373,9/375,9 $[\text{M}]^+$.

[0529] Etapa 2. Se cargó un vial con 6-bromo-2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propil]-7,8-difluoro-isoquinolin-1-ona (700 mg, 1,8 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (65 mg, 0,089 mmol), acetato de potasio (530 mg, 5,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,4 mmol) y se purgó con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (12 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4,5 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (590 mg, 2,1 mmol), CataCXium Pd G4 (66 mg, 0,089 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 2,7 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 80 °C durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona** como un sólido amarillo. ES/MS: m/z 441,7 $[M]^+$.

[0530] Etapa 3. Se recogió 2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (700 mg, 1,5 mmol) en acetona (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso (1 N, 14 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 75 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con un mínimo de agua y heptanos, y se secaron para proporcionar **4-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butanal** que se usó sin purificación. m/z 398,0 $[M+H]^+$.

[0531] Etapa 4. Se suspendieron 4-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butanal crudo (600 mg, 1,5 mmol), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (270 mg, 2,3 mmol) y sulfato cúprico (960 mg, 6,0 mmol) en DCM (14,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 16 horas, los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con DCM adicional, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **(NE,*R*)-N-[4-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-**

(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butilideno]-2-metil-propano-2-sulfonamida como un sólido amarillo. M/z 501,0 $[M+H]^+$.

[0532] Etapa 5. Se disolvió (NE,*R*)-N-[4-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]butilideno]-2-metil-propano-2-sulfonamida (350 mg, 0,66 mmol) en DCM (14,0 ml) y la solución resultante se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente bromuro de propinilmagnesio (0,5 M en THF, 1,6 ml) y la reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 minutos antes del calentamiento a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La solución se enfrió hasta 0 °C, se inactivó mediante la adición de 10 % de $KHSO_4$, y se extrajo 3x con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % DCM → 100 % ACN) para proporcionar **(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]propil]but-2-inil]-2-metil-propano-2-sulfonamida** como un residuo amarillo. M/z 541,1 $[M+H]^+$.

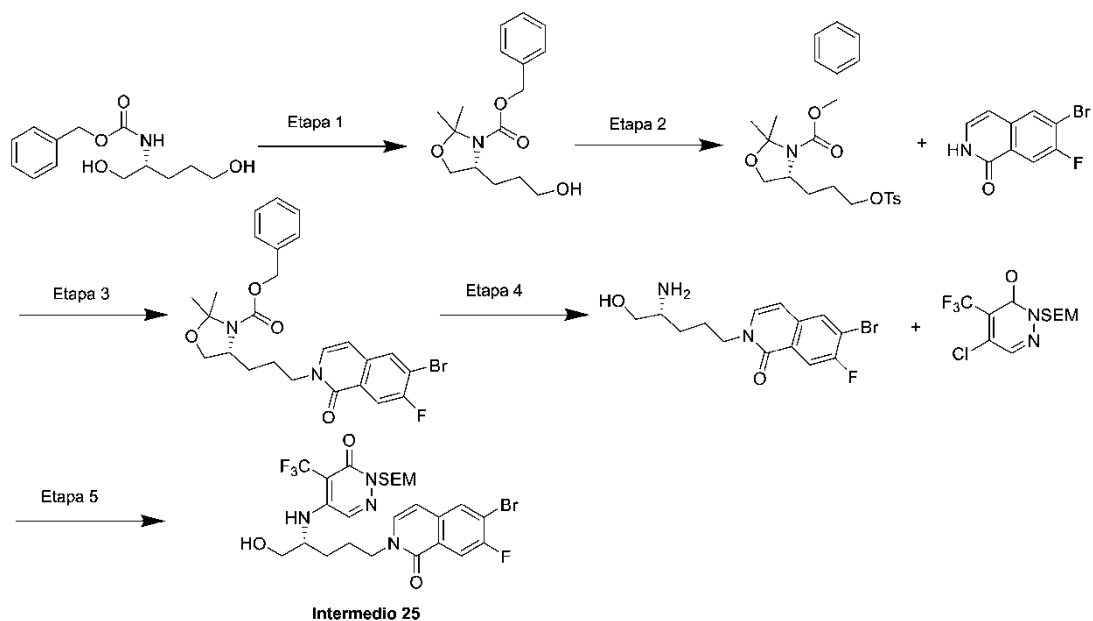
[0533] Etapa 6. Se disolvió (*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]propil]but-2-inil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (78 mg, 0,14 mmol) en MeOH (1,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después, se añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano, 0,14 ml). Después de 1 hora, el solvente se evaporó para proporcionar **2-[(4*R*)-4-aminohept-5-inil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. m/z 438,3 $[M+2H]^+$.

[0534] Etapa 7. Se disolvió 2-[(4*R*)-4-aminohept-5-inil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (60 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,0 ml) antes de tratarse con 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (90 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 1 hora antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Se añadió $KHSO_4$ acuoso al 10 % y la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se

evaporaron. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **7,8-difluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hept-5-inil]-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. m/z 729,2 $[M+H]^+$.

[0535] Etapa 8. A una solución de 7,8-difluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hept-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (87 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,0 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (0,10 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante una hora y después los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (1,0 ml), se agitó a temperatura ambiente y se trató con etilendiamina (0,076 ml, 1,1 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7,8-difluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hept-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,61 (s, 1H), 9,51 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 1,91 – 1,75 (m, 7H). ES/MS: m/z 599,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: 6-bromo-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona



[0536] Etapa 1. Se disolvió *N*-[(1*R*)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de bencilo (17 g, 67 mmol) en DCM (147 ml) y 2,2-dimetoxipropano (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se añadió ácido *p*toluenosulfónico (1,3 g, 6,7 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se añadió Na₂HCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM 2x. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 60 % de EtOAc) para proporcionar **(4*R*)-4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo**. ES/MS: *m/z* 294,1 [M+H]⁺.

[0537] Etapa 2. Se disolvió (4*R*)-4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (15,6 g, 51 mmol) en DCM (200 ml) y se trató con TEA (14 ml, 100 mmol) antes de enfriar hasta 0 °C. Después, se añadió DMAP (620 mg, 0,51 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (12 g, 61 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, en cuyo punto se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se trató con solución de 10 % de KHSO₄. La mezcla se extrajo 3x con DCM y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 60 % EtOAc/Hex) para proporcionar

(4R)-2,2-dimetil-4-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]oxazolidin-3-carboxilato de bencilo.

ES/MS: m/z 448,1 $[M+H]^+$.

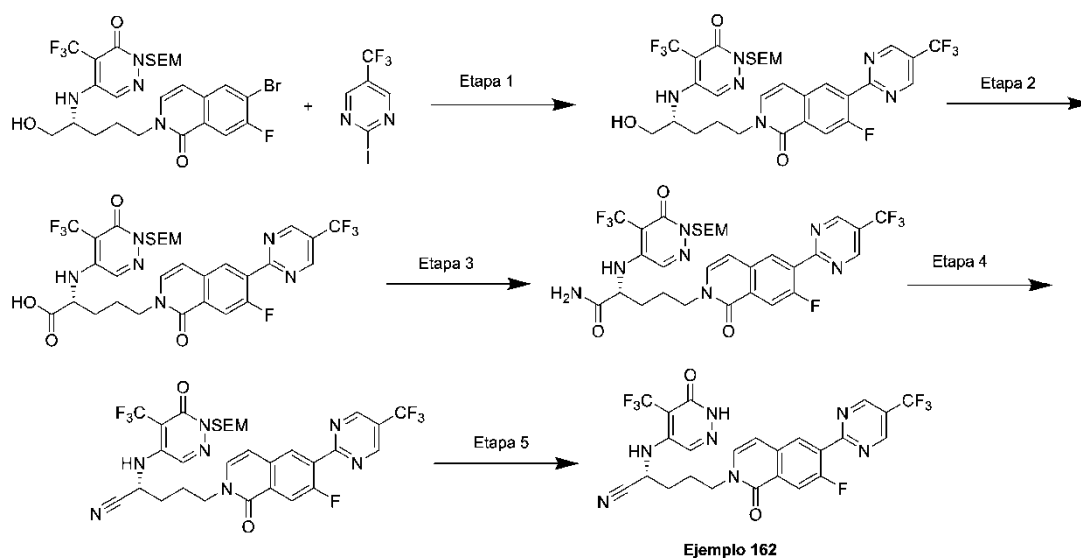
[0538] Etapa 3. Se suspendieron (4R)-2,2-dimetil-4-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (10,2 g, 22 mmol), 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (6,0 g, 25 mmol) y C_2CO_3 (14 g, 43 mmol) en DMF (61 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción después se diluyó con agua y se extrajo 3x con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 60 % EtOAc/Hex) para proporcionar **(4R)-4-[3-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo**. ES/MS: m/z 517,1/519,0 $[M+H]^+$.

[0539] Etapa 4. Se suspendió (4R)-4-[3-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (8,4 g, 15,4 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (6 N, 51 ml) y la mezcla se agitó a 105 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó hasta ~9-10 con NaOH acuoso 12 N. Después, la suspensión se extrajo 8x con una mezcla 3:1 de DCM:MeOH mientras se controló el pH de la fase acuosa y se ajustó con NaOH 2N para mantener un pH ~9-10. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y evaporaron para proporcionar **2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona** cruda que se usó sin purificación. ES/MS: m/z 343,0/345,0 $[M+H]^+$.

[0540] Etapa 5. Se disolvieron 2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (15,4 mmol) y 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (7,3 g, 20 mmol) en DMF (56 ml) y la solución se trató con DIPEA (8,0 ml, 46 mmol) antes de calentarse a 60 °C. Después de agitar durante 75 minutos, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y 10 % de $KHSO_4$ acuoso 4, y se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se

lavarón con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos $\rightarrow$ 100 % de EtOAc) para proporcionar **6-bromo-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 635,2/637,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 162: (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentanonitrilo



[0541] Etapa 1. Se cargó un vial con 6-bromo-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona (165 mg, 0,25 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (9,0 mg, 0,012 mmol), acetato potásico (73 mg, 0,74 mmol) y bis(pinacolato)diboro (160 mg, 0,74 mmol) y se lavó abundantemente con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (1,2 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (81 mg, 0,30 mmol), CataCXium Pd G4 (9,0 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 0,37 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 80 °C durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir **7-fluoro-2-**

[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona. ES/MS: *m/z* 703,3 [M+H]⁺.

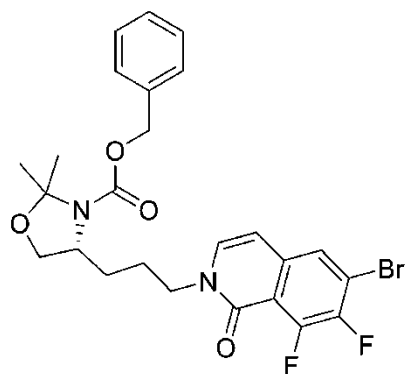
[0542] Etapa 2. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (120 mg, 0,16 mmol) en dioxano (0,43 ml) y agua (50 µl) y se agitó a temperatura ambiente. Después se añadieron TEMPO (1,3 mg, 8 µmol) y diacetato de yodobenceno (115 mg, 0,36 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas, la reacción se diluyó con 10 % de KHSO₄ y se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para proporcionar **ácido (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanoico** que se usó inmediatamente sin purificación. ES/MS: *m/z* 717,3 [M+H]⁺.

[0543] Etapa 3. Se disolvieron **ácido(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanoico** (0,16 mmol) y HATU (76 mg, 0,32 mmol) en DMF (1,6 ml) y DIPEA (85 µL, 0,49 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió amoníaco (0,5 M en dioxano, 0,97 ml) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Una porción adicional de HATU, DIPEA, y amoníaco se añadió después de 1 hora y 1,5 horas. Después de un total de 2 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo 3x en EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con 10 % de KHSO₄, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para producir **(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanamida** cruda que se usó sin purificación. *m/z* 716,3 [M+H]⁺.

[0544] Etapa 4. Se disolvió (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanamida (0,16 mmol) en DMF (0,8 ml) y se agitó a 0 °C. Se cargó cloruro cianúrico (42 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos antes de diluirse con EtOAc. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, y después se secó sobre MgSO₄. Después, esto se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanonitrilo**. *m/z* 698,2 [M+H]⁺.

[0545] Etapa 5. Se disolvió (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanonitrilo (75 mg, 0,096 mmol) en DCM (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (74 µl, 0,96 mmol) y la reacción se mantuvo durante 1,5 horas, en cuyo punto se añadió directamente etilendiamina (96 µl, 0,14 mmol). Después de 20 minutos adicionales, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentanonitrilo**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 568,3 [M+H]⁺.

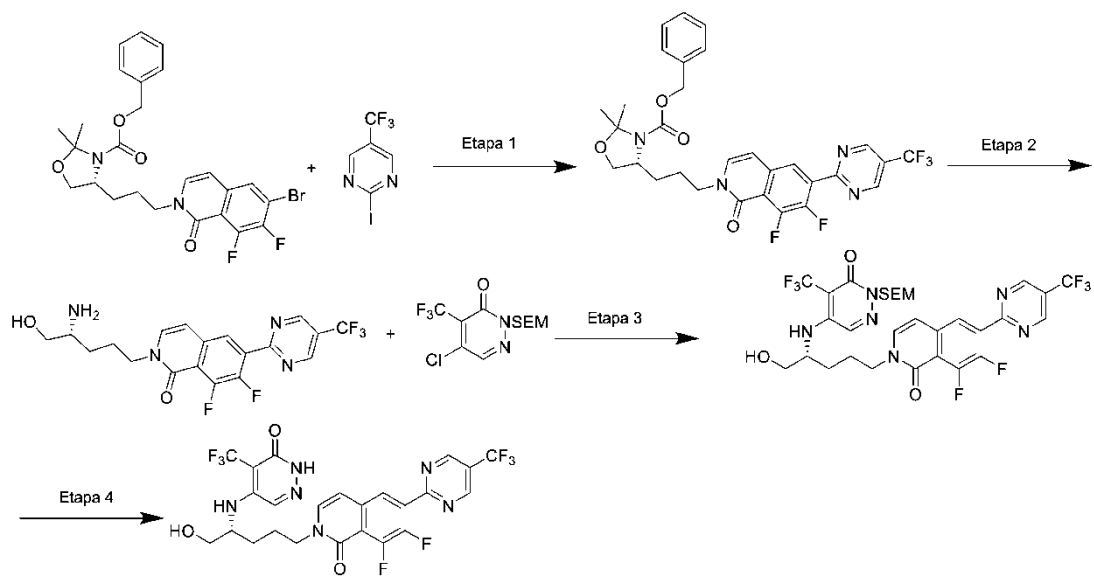
Intermedio 26: (4R)-4-[3-(6-bromo-7,8-difluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo



Intermedio 26

[0546] El compuesto del título se sintetizó como se describe en las Etapas 1-3 del Intermedio 25, usando 6-bromo-7,8-difluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona. ES/MS: m/z 535,1/537,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163: 7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 163

[0547] Etapa 1. Se cargó un vial con (4R)-4-[3-(6-bromo-7,8-difluoro-1-oxo-2-isoquinolil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (624 mg, 0,11 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (41 mg, 0,055 mmol), acetato de potasio (325 mg, 3,3 mmol) y bis(pinacolato)diboro

(840 mg, 3,3 mmol) y se purgó con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (5,6 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (364 mg, 1,3 mmol), CataCXium Pd G4 (41 mg, 0,055 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 1,7 ml) y la mezcla se burbujó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 80 °C durante 45 minutos antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 80 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **(4R)-4-[3-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo**. ES/MS: m/z 603,2 $[M+H]^+$.

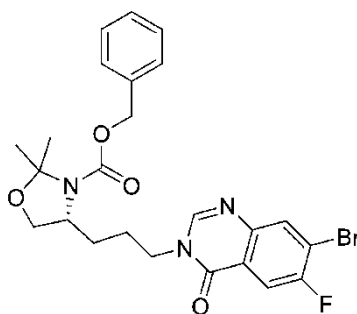
[0548] Etapa 2. Se suspendió (4R)-4-[3-[7,8-difluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (927 mg, 1,5 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (6 N, 4,9 ml) y la mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó hasta ~9-10 con NaOH acuoso 2N. Después, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y heptanos mínimos y se secó a alto vacío para proporcionar **2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona** que se usó sin purificación. ES/MS: m/z 429,0 $[M+H]^+$.

[0549] Etapa 3. Se disolvieron 2-[(4R)-4-amino-5-hidroxi-pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (422 mg, 0,99 mmol) y 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (602 mg, 1,3 mmol) en DMF (4,5 ml) y la solución se trató con DIPEA (0,52 ml, 3,0 mmol) antes de calentarse a 60 °C. Después de agitar durante 75 minutos, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y 10 % de KHSO₄ acuoso ⁴, y se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-**

[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ES/MS: m/z 721,3 $[M+H]^+$.

[0550] Etapa 4. Se disolvió 7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (75 mg, 0,099 mmol) en DCM (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (76 μ l, 0,99 mmol) y la reacción se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo punto se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml) y se trató con etilendiamina (66 μ l, 0,99 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona.** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 3H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,64 – 1,51 (m, 2H). ES/MS: m/z 591,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 26: (4R)-4-[3-(7-bromo-6-fluoro-4-oxo-quinazolin-3-il)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo



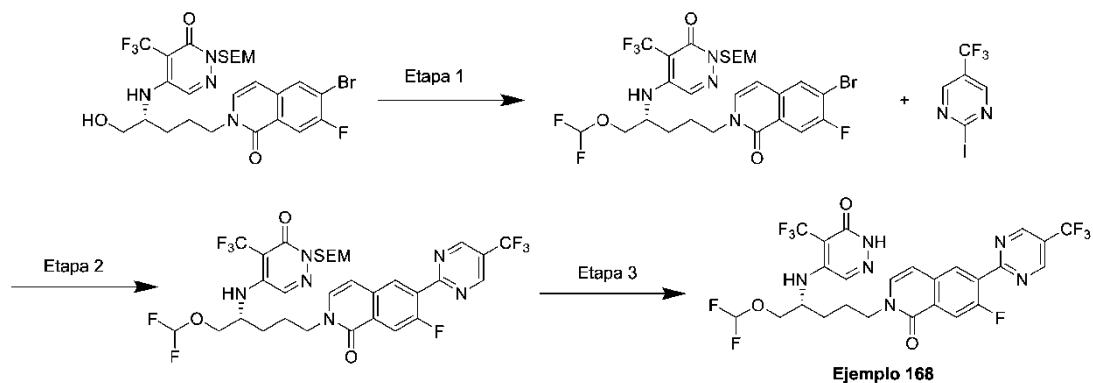
Intermedio 26

[0551] El compuesto del título se sintetizó como se describe en las Etapas 1-3 del Intermedio 25, usando 7-bromo-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona. ES/MS: m/z 518,1/520,0 $[M+H]^+$.

[0552] Los siguientes ejemplos se sintetizaron como se describe en el Ejemplo 163 o una modificación del procedimiento anterior a partir de los intermedios correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	Int. núm.	^1H NMR/MS $[M+H]^+$
164		26	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,31 – 6,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 2H). ES/MS: m/z 591,3 $[M+H]^+$.
165		25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,31 – 6,22 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,47 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 2H), 1,64 – 1,51 (m, 2H).
166		25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (br s, 2H), 6,30 – 6,21 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H). ES/MS: m/z 539,2 $[M+H]^+$.
167		25	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (br s, 2H), 6,30 – 6,21 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H). ES/MS: m/z 587,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168: 2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



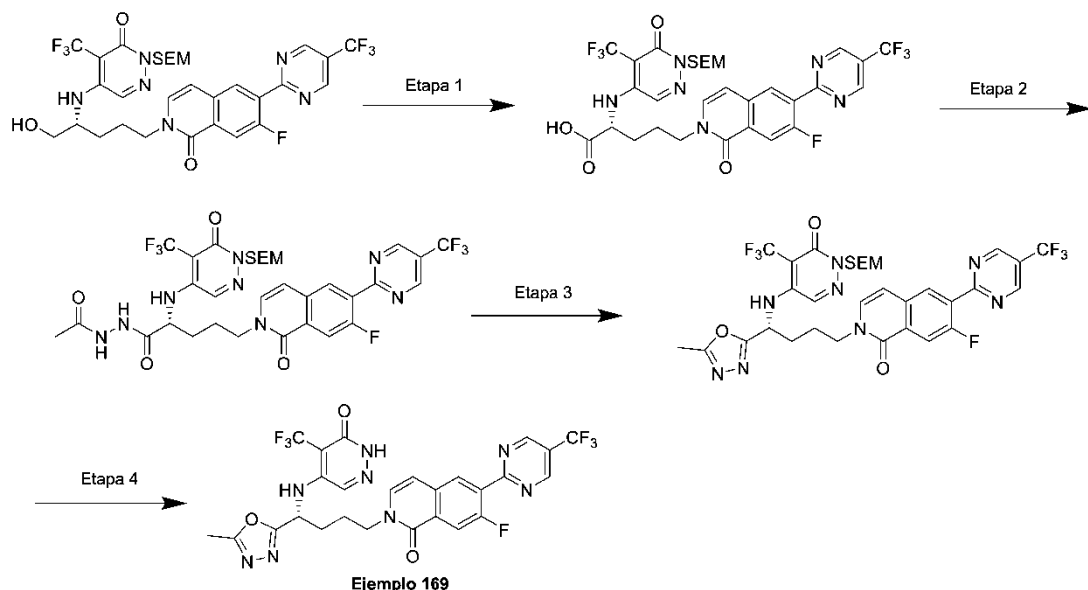
[0553] Etapa 1. Se recogieron 6-bromo-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona (250 mg, 0,37 mmol) y acetato de potasio (293 mg, 3,0 mmol) en DCM (2,0 ml) y agua (2,0 ml) y se agitaron muy rápidamente. Después se añadió (bromodifluorometil)trimetilsilano (0,23 ml, 1,5 mmol). Se añadió una porción adicional de acetato de potasio y (bromodifluorometil)trimetilsilano a las 7 horas y a las 24 horas. Después de 27 horas de tiempo de reacción total, se añadió agua, y la reacción se extrajo 3x con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos $\rightarrow$ 100 % de EtOAc) para proporcionar **6-bromo-2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 685,2/687,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0554] Etapa 2. Se cargó un vial con 6-bromo-2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona de bencilo (235 mg, 0,33 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)dicloruro (12 mg, 0,016 mmol), acetato potásico (96 mg, 0,98 mmol) y bis(pinacolato)diboro (250 mg, 0,98 mmol) y se lavó abundantemente con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (3,3 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (107 mg,

0,39 mmol), CataCXium Pd G4 (12 mg, 0,016 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 0,49 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 80 °C durante 3 horas antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 80 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona** ES/MS: M/z 753,2 $[M+H]^+$.

[0555] Etapa 3. Se disolvió 2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (281 mg, 0,30 mmol) en DCM (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (0,45 ml, 6,0 mmol) y la reacción se mantuvo durante 1 hora, en cuyo punto se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (2,5 ml) y se trató con etilendiamina (0,20 ml, 3,0 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,45 (m, 2H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,69 – 1,51 (m, 2H). ES/MS: m/z 623,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169: 7-fluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0556] Etapa 1. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pencil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (75 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,27 ml) y agua (30 μ l) y se agitó a temperatura ambiente. Después se añadieron TEMPO (0,80 mg, 5,1 μ mol) y diacetato de yodobenceno (72,0 mg, 0,22 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se diluyó con 10 % de KHSO₄ y se extrajo 3x con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para proporcionar **ácido (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanoico** que se usó inmediatamente sin purificación. ES/MS: *m/z* 717,3 [M+H]⁺.

[0557] Etapa 2. Se disolvieron ácido(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanoico (0,10 mmol), acetidrazida (11 mg, 0,13 mmol) y HATU (48 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) y DIPEA (53 μ l, 0,30 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo 3x en EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con 10 % de KHSO₄, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para producir **(2R)N'-acetil-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-**

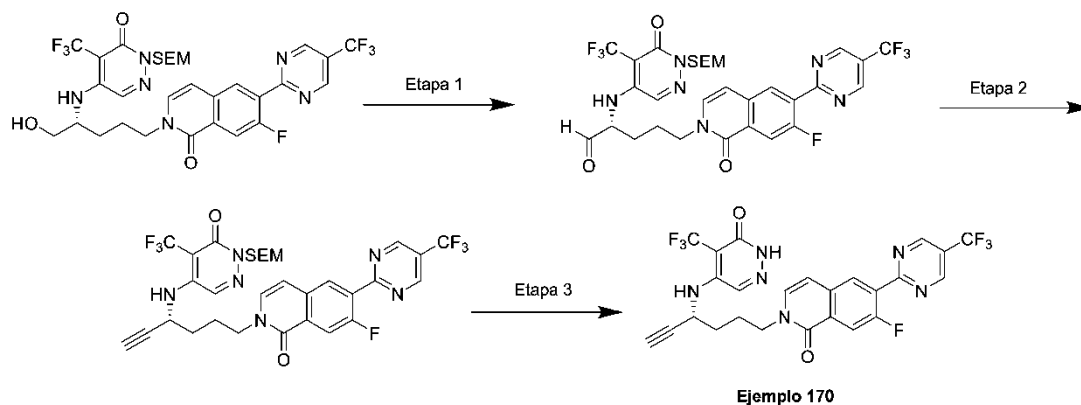
(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanehidrazida cruda que se usó sin purificación. m/z 716,3 $[M+H]^+$.

[0558] Etapa 3. Se disolvió (2R)-N'-acetil-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanohidrazida (0,10 mmol) en DCM (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se cargaron reactivo de Burgess (48 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (35 μ l, 0,20 mmol). Se añadió una porción adicional de reactivo de Burgess y DIPEA a las 22 horas y 26 horas. Después de 40 horas en total, la reacción se diluyó con 10 % de $KHSO_4$ y se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos $\rightarrow$ 100 % de EtOAc) para proporcionar **7-fluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona**. m/z 755,3 $[M+H]^+$.

[0559] Etapa 4. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,058 mmol) en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (44 μ l, 0,58 mmol) y la reacción se mantuvo durante 40 minutos, en cuyo punto se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml) y se trató con etilendiamina (39 μ l, 0,58 mmol). Después de 25 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H),

7,99 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,49 – 5,38 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,19 – 2,03 (m, 2H), 1,96 – 1,77 (m, 2H). ES/MS: m/z 625,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170: 7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



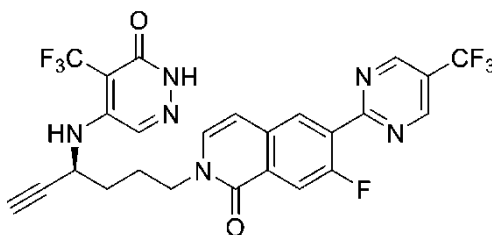
[0560] Etapa 1. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (127 mg, 0,17 mmol) en DCM (3,5 ml) y se agitó a 0 °C. Después, se añadió DMP (80 mg, 0,19 mmol). Después de agitar durante 16 horas, se añadió DMP (22 mg, 0,051 mmol) y la reacción se agitó durante 6 horas adicionales. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo 3x con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para proporcionar **(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanal** que se usó inmediatamente sin purificación. ES/MS: m/z 733,3 $[M+H]^+$.

[0561] Etapa 2. Se suspendieron (2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentanal (0,17 mmol) y carbonato de potasio (95 mg, 0,69 mmol) en MeOH (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió dimetil éster de ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico

(40 mg, 0,21 mmol) en MeOH (0,75 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas antes de diluirla con EtOAc y los sólidos se filtraron. El filtrado se evaporó para proporcionar material crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona** que se usó tal cual. m/z 697,3 $[M+H]^+$.

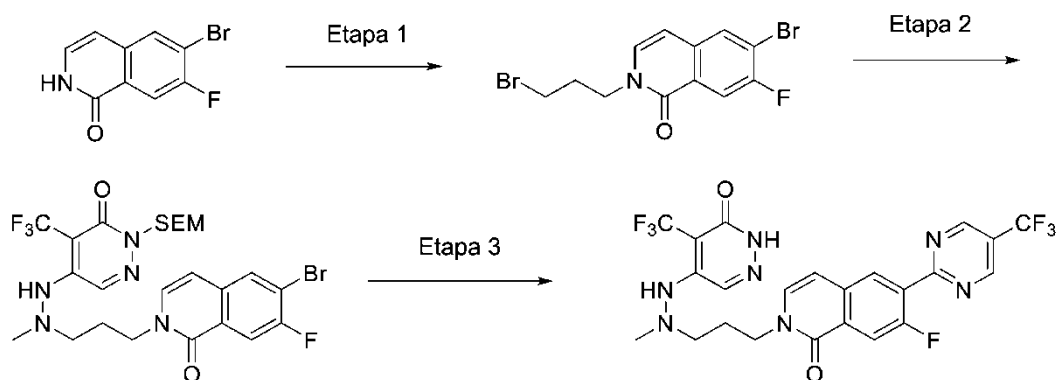
[0562] Etapa 3. Se disolvió 7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (38 mg, 0,054 mmol) en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (41 μ l, 0,54 mmol) y la reacción se mantuvo durante 1,5 horas, en cuyo punto se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml) y se trató con etilendiamina (36 μ l, 0,54 mmol). Después de 25 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 4H). ES/MS: m/z 567,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171: 7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 171**

[0563] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 170, usando 7-fluoro-2-[(4S)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona como material de partida en lugar de 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. Este material se preparó a partir de N-[(1S)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de terc-butilo en lugar de N-[(1R)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de bencilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (s, 1H), 9,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 4H). ES/MS: m/z 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 172: 7-fluoro-2-(3-(1-metil-2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)hidrazineil)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

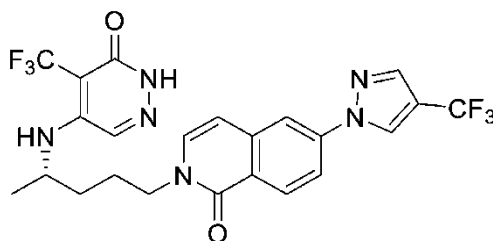
**Ejemplo 172**

[0564] Etapa 1. Se añadió 1,3-dibromopropano (4,2 ml, 41 mmol) a una mezcla de 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1-ona (500 mg, 2,1 mmol) y carbonato de cesio (1,35 g, 4,1 mmol) en DMF (8,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar 6-bromo-2-(3-bromopropil)-7-fluoro-isoquinolin-1-ona. ES/MS *m/z*: 364,1 [M+H]⁺.

[0565] Etapa 2. Se combinaron 6-bromo-2-(3-bromopropil)-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,28 mmol), metilhidrazina (0,02 ml, 0,30 mmol), carbonato de cesio (180 mg, 0,55 mmol) y yoduro sódico (57 mg, 0,38 mmol) en DMF (1,0 ml) y se calentaron a 50 °C. Después de una hora, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (279 mg, 0,85 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,83 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 20 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se vertió a agua y se extrajo en EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 EtOAc/EtOH en hexano) para proporcionar 6-bromo-7-fluoro-2-[3-[metil-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]amino]propil]isoquinolina-1-ona. ES/MS *m/z*: 620,1 [M+H]⁺.

[0566] Etapa 3. Se sometió 6-bromo-7-fluoro-2-[3-[metil-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]amino]propil]isoquinolin-1-ona a las condiciones del Ejemplo 17 etapa 3, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y añadiendo 10 % en moles de XPhos Pd G4 junto con la pirimidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,82 (p, J = 7,1 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 558,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 173: (S)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 173

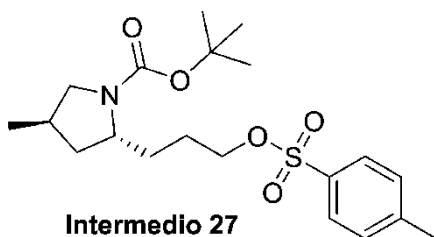
[0567] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, con los siguientes cambios:

Las etapas 4-5 se reemplazaron con las siguientes condiciones.

Se combinaron N-[(1S)-4-(6-bromo-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,22 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (36 mg, 0,26 mmol), tBu-XPhos Pd G3 (15 mg, 0,02 mmol), carbonato de cesio (143 mg, 0,44 mmol), y dioxano (,0 ml) y se purgaron con gas nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 20 horas, después se adsorbió por isolate y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener N-[(1S)-1-metil-4-[1-oxo-6-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-isoquinolil]butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS *m/z*: 465,2 [M+H]⁺.

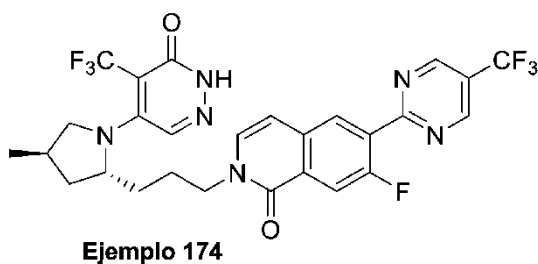
Etapas 6. Se usó HCl en dioxano en lugar de TFA en DCM. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 527,3 [M+H]⁺.

Intermedio 27: Preparación de (2R,4R)-4-metilo-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



[0568] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 3, usando (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (1R,2S,5S)-2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo. ES/MS *m/z*: 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 174: 7-fluoro-2-(3-((2R,4R)-4-metil-1-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-2-il)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0569] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17 con los siguientes cambios:

Etapas 1 Se usó 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y (2R,4R)-4-metil-2-(3-(tosiloxi)propil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentilo

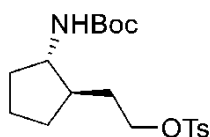
Etapas 3. Se usó 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi) piridina y 10 % moles [1,1'-bis(fosfino de di *tert*-butilo)ferroceno]dicloropaladio (II) se usó para la borilación y 20 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 8,43 (d, *J* = 7,2 Hz,

1H), 8,07 – 8,00 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 1H), 4,09 – 3,91 (m, 2H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 1,87 – 1,58 (m, 5H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 597,3 $[M+H]^+$.

[0570] Los siguientes ejemplos se sintetizaron como se describe en el Ejemplo 174 o una modificación del procedimiento anterior a partir de los intermedios correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	^1H NMR/MS $[M+H]^+$
175		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,72 – 3,69 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 1,87 – 1,55 (m, 5H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 574,3 $[M+H]^+$.
176		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,50 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 1,84 – 1,63 (m, 5H), 1,53 – 1,41 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 598,3 $[M+H]^+$.
177		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,87 – 1,59 (m, 5H), 1,53 – 1,40 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ES/MS: m/z 575,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 28: 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo

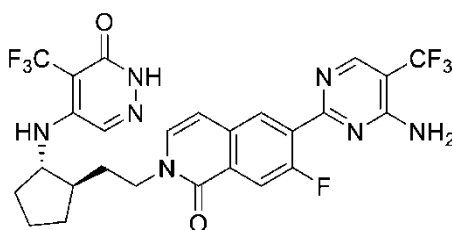


Intermedio 28

[0571] Se sintetizó 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo como se describe en el Intermedio 14 (4-

metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)etilo usando ácido (1S,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxílico en lugar de ácido (1S,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxílico. ES/MS m/z : 406,32 $[M+Na]^+$.

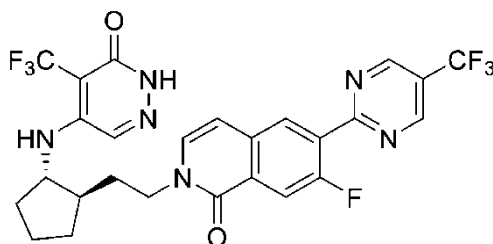
Ejemplo 178: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 178

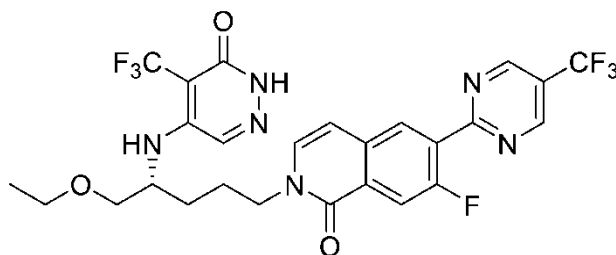
[0572] Se sintetizó 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 17 usando 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentilo)etilo, 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,85 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,09 – 1,84 (m, 3H), 1,72 – 1,46 (m, 4H), 1,36 – 1,22 (m, 1H). ES/MS m/z : 598,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179: 7-fluoro-2-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 179**

[0573] Se sintetizó 7-fluoro-2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en el Ejemplo 17 usando 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo, 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 4H), 1,73 – 1,46 (m, 4H), 1,36 – 1,22 (m, 1H). ES/MS m/z : 583,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

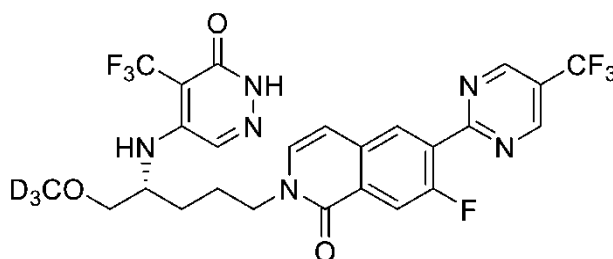
Ejemplo 180: (R)-2-(5-etoxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 180**

[0574] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 135, usando yodoetano en lugar de yodometano en la etapa 1 para proporcionar (R)-2-(5-etoxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-

ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,46 – 8,41 (m, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ES/MS m/z : 601,3 [M+H].

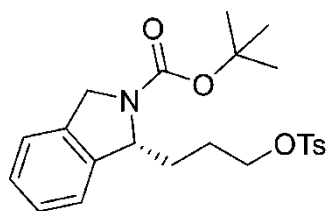
Ejemplo 181: (R)-7-fluoro-2-(5-(metoxi- d_3)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 181

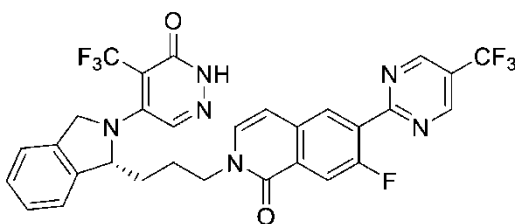
[0575] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 135, usando yodometano- d_3 en lugar de yodometano en la etapa 1 para proporcionar **(R)-7-fluoro-2-(5-(metoxi- d_3)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.** ^1H NMR (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 10,44 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,81 – 5,72 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 2H). ES/MS m/z : 590,1 [M+H].

Intermedio 29: (R)-1-(3-(tosiloxi) propil) isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo

**Intermedio 29**

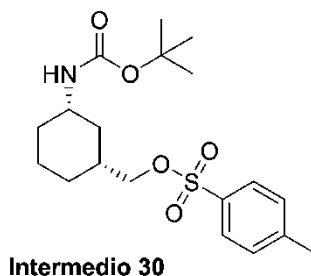
[0576] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 3, usando (S)-1-(hidroximetil)isoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (1R,2S,5S)-2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ES/MS m/z : 432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182: 7-fluoro-2-[3-[(1R)-2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 182**

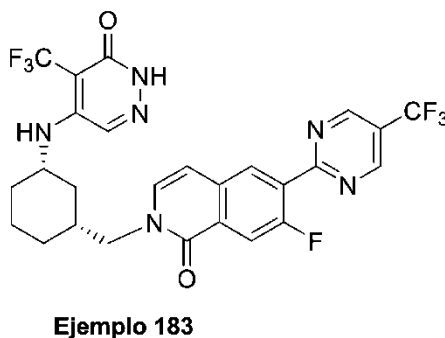
[0577] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 5, usando (S)-1-(hidroximetil)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de N-[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo en la etapa 3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 8,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,04 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,94 (dh, $J = 19,9, 7,0$ Hz, 2H), 1,91 (dq, $J = 19,9, 13,6$ Hz, 2H), 1,76 – 1,53 (m, 1H), 1,54 – 1,27 (m, 1H). ES/MS m/z : 631,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 30: 4-metilbencenosulfonato de [(1R,3S)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metilo



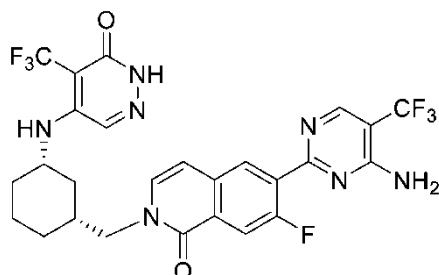
[0578] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Intermedio 3, usando N-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo en lugar de (1R,2S,5S)-2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo. ES/MS m/z : 384,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 183: 7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0579] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 63, usando 4-metilbencenosulfonato de [[(1R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentilo] en la etapa 1, y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la etapa 3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 24,7, 16,4 Hz, 1H), 1,76 (dd, J = 30,0, 10,8 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,33 (dp, J = 34,1, 12,2, 11,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 12,0 Hz, 1H). ES/MS m/z : 583,3 $[M+H]^+$.

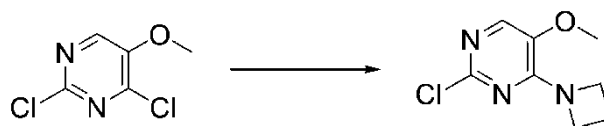
Ejemplo 184: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 184

[0580] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 63, usando 4-metilbencenosulfonato de [(1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)pentilo] en la etapa 1, y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la etapa 3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 – 7,84 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 – 1,64 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,33 (dp, J = 34,6, 12,2, 11,8 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,4, 11,9 Hz, 1H). ES/MS m/z : 593,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 31: Preparación de 4-(azetidín-1-il)-2-cloro-5-metoxipirimidina

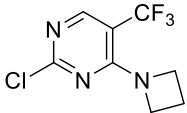
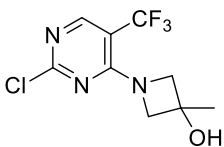
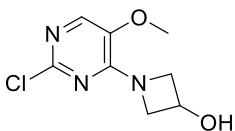
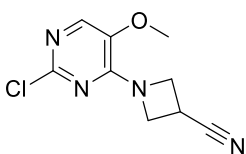
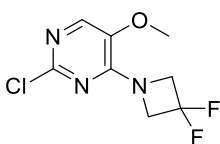


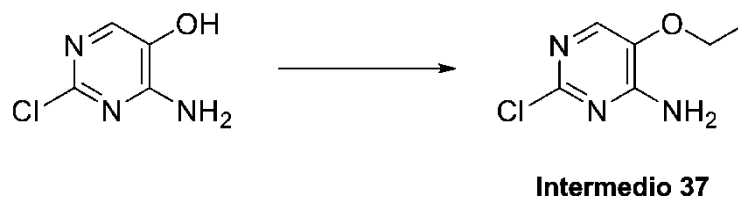
Intermedio 31

[0581] Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,95 ml, 11,2 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (200 mg, 1,12 mmol) y azetidina (64 mg, 1,12 mmol) en DMF (7,8 ml). La solución resultante se agitó a

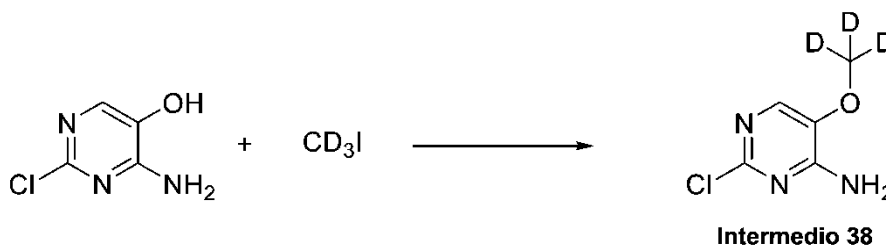
temperatura ambiente durante 2 h, y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), después se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(azetidin-1-il)-2-cloro-5-metoxipirimidina ES/MS: m/z 200,3 $[M+H]^+$.

[0582] Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Intermedio 12 a partir de los materiales de partida correspondientes.

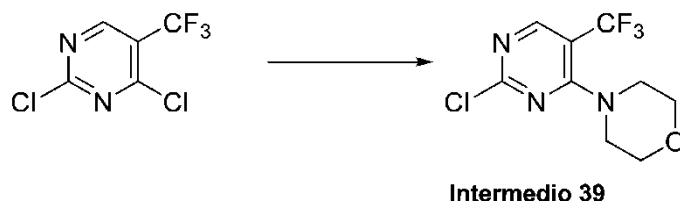
Intermedio núm.	Estructura	LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$.
32		239,6
33		269,8
34		215,9
35		224,9
36		236,4

Intermedio 37: Preparación de 2-cloro-5-etoxipirimidin-4-amina

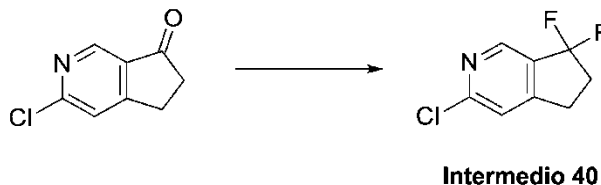
[0583] Se añadió bromoetano (0,580 ml, 0,78 mmol) a una solución de 4-amino-2-cloro-pirimidin-5-ol (104 mg, 0,71 mmol) y carbonato potásico (148 mg, 1,07 mmol) en DMF (1,40 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, después, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, después se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener **2-cloro-5-etoxipirimidin-4-amina**. ES/MS: m/z 175,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 38: 2-cloro-5-(trideuteriometoxi)pirimidin-4-amina)

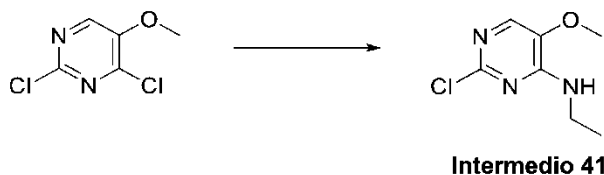
[0584] Se suspendieron 4-amino-2-cloro-pirimidin-5-ol (250 mg, 1,7 mmol) y carbonato de potasio (240 mg, 1,7 mmol) en DMF (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió yodometano- d_3 (54,0 μ l, 0,86 mmol) a través de una jeringa. Después de agitar por 1 hora y 45 minutos, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de DCM $\rightarrow$ 50 % de ACN/DCM) para proporcionar **2-cloro-5-(trideuteriometoxi)pirimidin-4-amina**. ES/MS m/z : 162,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 39: 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]morfolina

[0585] Se combinaron 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (400 mg, 1,84 mmol), morfolina (0,16 ml, 1,84 mmol) y carbonato de potasio (510 mg, 3,69 mmol) en EtOH (18,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo en DCM (3x). Los extractos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/EtOH 3:1 en heptano como eluyente. Se aisló 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]morfolina como el regioisómero secundario, ES/MS m/z : 268,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 40: 3-cloro-7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]piridina

[0586] Se enfrió 3-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[c]piridin-7-ona (1,0 g, 5,97 mmol) en una autoclave a -78 °C. Se añadió HF, seguido de SF₄. La autoclave se calentó a 20 °C y la reacción se agitó durante 14 horas. Se añadió NaOH acuoso frío (3M, 20,0 ml), seguido por EtOAc (15,0 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (5,0 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en éter de petróleo (0-100 %) proporcionó **3-cloro-7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]piridina**. ES/MS m/z : 189,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 41: Preparación de 2-cloro-N-etil-5-metoxi-pirimidin-4-amina

[0587] Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,09 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-metoxi-pirimidina (250 mg, 1,40 mmol) y etilamina 2,0 M en THF (1,05 ml, 2,09 mmol) en MeOH (0,7 ml) y EtOAc (0,7 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se basifican con NaHCO₃ saturado y se extraen con DCM. La capa orgánica se concentra para producir 119 mg (45 %) de **2-cloro-N-etil-5-metoxi-pirimidin-4-amina** ES/MS:*m/z*189,5 [M+2+H]⁺⁺.

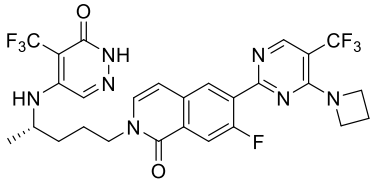
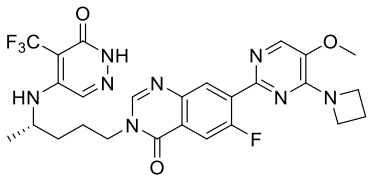
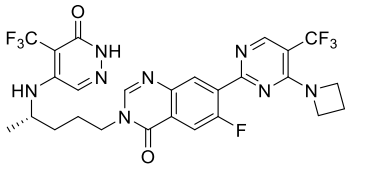
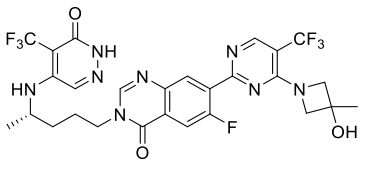
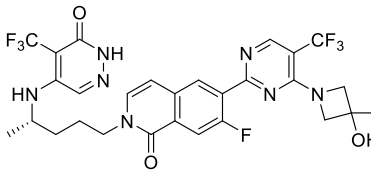
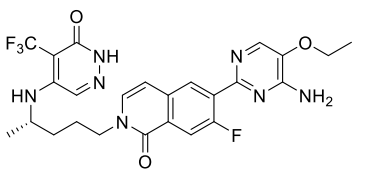
[0588] Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Intermedio 41 a partir de los materiales de partida correspondientes

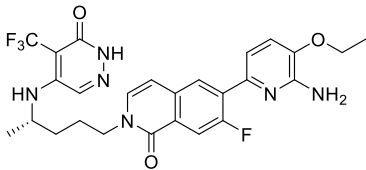
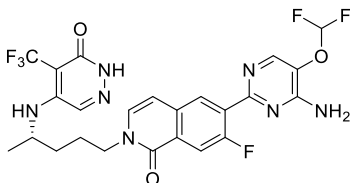
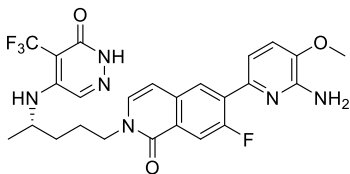
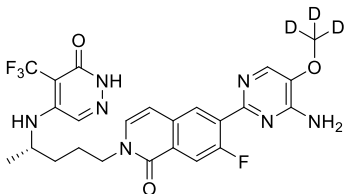
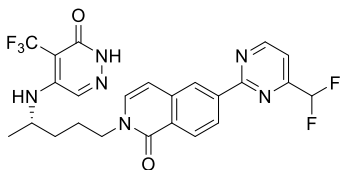
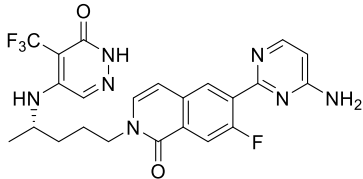
Intermedio núm.	Estructura	LCMS (ESI, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ .
42		201,8 [M+2+H] ⁺⁺
43		217,8 [M+2+H] ⁺⁺
44		205,4 [M+2+H] ⁺⁺

45		221,7 [M+2+H] ⁺⁺
46		225,8 [M+2+H] ⁺⁺
47		239,7 [M+2+H] ⁺⁺

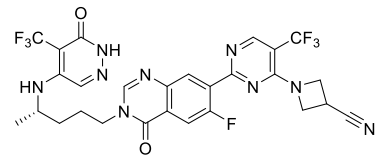
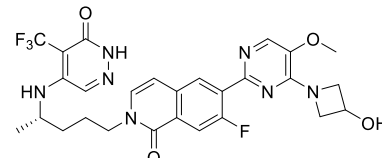
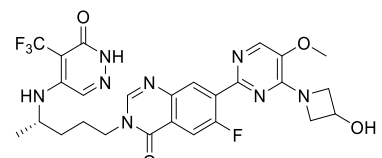
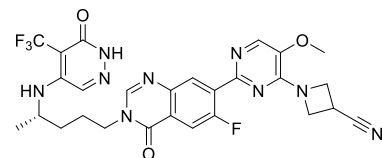
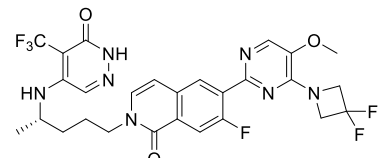
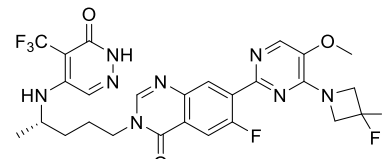
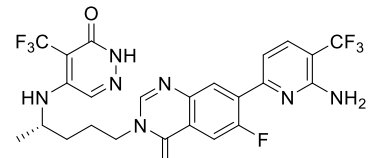
[0589] Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, con la siguiente modificación: se añadieron 20 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación.

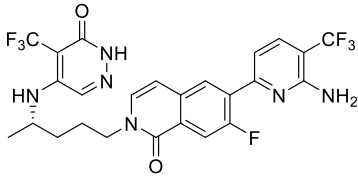
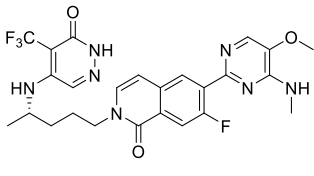
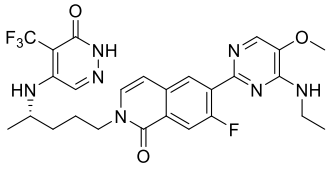
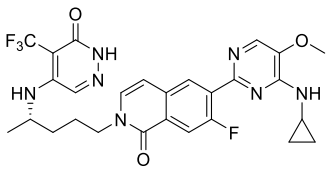
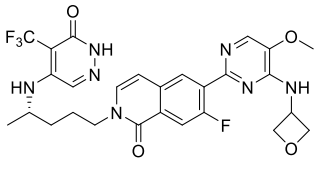
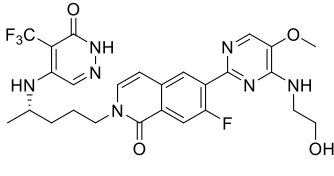
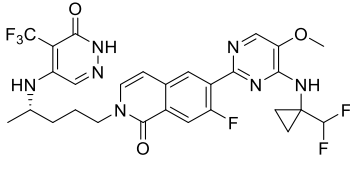
Ej. núm.	Estructura	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
185		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,05 – 7,90 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 – 6,41 (m, 1H), 5,24 – 5,13 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 1,84 – 1,58 (m, 3H), 1,60 – 1,39 (m, 1H), 1,28 – 1,05 (m, 3H). ES/MS m/z: 560,2 [M+H] ⁺ .
186		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,37 (s, 4H), 4,00 – 3,96 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 1,78 – 1,61 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z: 574 [M+H] ⁺ .

187		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,25 (m, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 4H), 4,05 – 3,89 (m, 3H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,41 (m, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 612,0 [M+H]⁺.
188		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 6,39 – 6,29 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 4H), 4,06 – 3,95 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 575,2 [M+H]⁺.
189		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 4H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 613,2 [M+H]⁺.
190		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 2H), 6,43 – 6,24 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 4H), 4,06 – 3,91 (m, 3H), 1,83 – 1,62 (m, 3H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 643,0 [M+H]⁺.
191		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 – 7,83 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,45 – 6,11 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 4H), 4,04 – 4,01 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,79 – 1,61 (m, 3H), 1,53 – 1,48 (m, 1H), 1,18 (d, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 542,2 [M+H]⁺.
192		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 548,2 [M+H]⁺.

193		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,81 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 547,2 [M+H] ⁺ .
194		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 3H), 1,79 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 570,3 [M+H] ⁺ .
195		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,80 – 1,41 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 533,3 [M+H].
196		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 1,79 – 1,61 (m, 3H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 537,3 [M+H].
197		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,78 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,70 (ddt, J = 21,3, 13,9, 6,8 Hz, 3H), 1,51 (dq, J = 12,9, 6,7, 6,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 539,3 [M+H] ⁺ .
198		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,48 – 6,26 (m, 1H), 4,09 – 3,90 (m, 2H), 3,94 – 3,61 (m, 1H), 1,68 (ddd, J = 29,3, 14,1, 7,5 Hz, 3H), 1,51 (q,

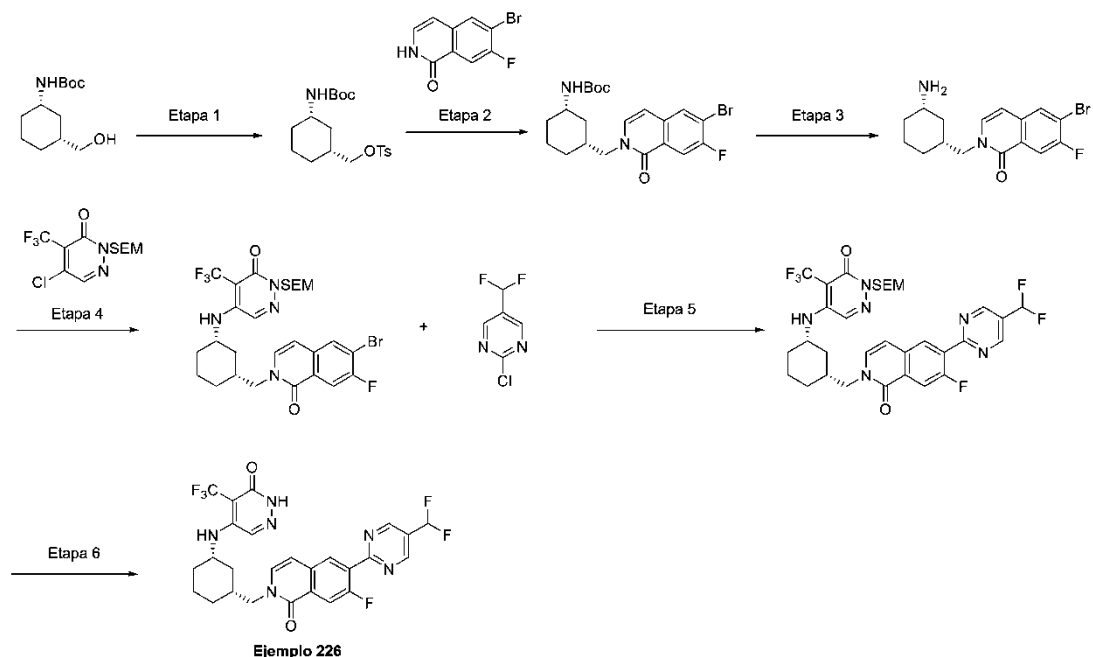
		J = 7,4, 6,4 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 504,3 [M+H] ⁺ .
199		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,01 – 7,77 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 – 6,20 (m, 1H), 3,97 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 1,85 – 1,61 (m, 3H), 1,50 (q, J = 6,9, 6,2 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 504,3 [M+H] ⁺ .
200		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 3H), 1,82 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 524,3 [M+H] ⁺ .
201		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 3H), 3,74 (s, 8H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 643,4 [M+H] ⁺ .
202		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,87 – 7,30 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 538,3 [M+H] ⁺ .
203		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 539,2 [M+H] ⁺ .
204		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,04 – 8,98 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 3H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 1,84 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 565,3 [M+H] ⁺ .
205		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,73 (s, 4H), 4,53 (s, 4H), 4,03 – 3,95 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,78 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 616,4 [M+H] ⁺ .

206		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 2H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 4H), 1,79 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 638,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
207		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,27 (m, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 3H), 4,11 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,55 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 590,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
208		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 6,39 – 6,29 (m, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 4H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,82 – 1,59 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 591,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
209		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 2H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 2H), 4,46 – 4,40 (m, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 1,81 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 600,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
210		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,26 – 8,16 (m, 2H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 4,68 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 610,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
211		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 6,41 – 6,25 (m, 1H), 4,68 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 4,06 – 3,94 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 611,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
212		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: m/z 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

213		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,84 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 6,83 – 6,56 (m, 4H), 6,35 (dt, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 4H), 1,84 – 1,39 (m, 4H), 1,20 (dd, J = 22,0, 6,4 Hz, 4H). ES/MS: <i>m/z</i> 571,3.
214		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 5H), 3,01 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,70 (dp, J = 23,9, 9,1, 7,7 Hz, 3H), 1,50 (td, J = 12,7, 11,9, 6,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 548,3.
215		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,63 – 3,43 (m, 2H), 1,83 – 1,57 (m, 3H), 1,51 (dt, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 1,24 – 1,11 (m, 6H). ES/MS: <i>m/z</i> 562,3.
216		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,97 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,24 – 3,04 (m, 1H), 1,69 (ddp, J = 22,5, 15,5, 8,0, 7,3 Hz, 3H), 1,50 (dq, J = 13,0, 6,0 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,75 (ddt, J = 25,0, 7,9, 3,8 Hz, 4H). ES/MS: <i>m/z</i> 574,3.
217		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 – 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 5,12 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,68 (ddt, J = 30,3, 15,7, 7,9 Hz, 3H), 1,50 (dt, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 590,3.
218		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,6 Hz, 7H), 3,59 (q, J = 4,8, 4,1 Hz, 4H), 1,81 – 1,40 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 578,3.
219		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,01 – 7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 – 6,04 (m, 2H), 3,96 (d, J = 20,9 Hz, 5H), 1,84 – 1,57 (m, 3H), 1,50 (dt, J = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 5H), 1,03 – 0,96 (m, 2H). ES/MS: <i>m/z</i> 624,4.

220		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,30 – 8,16 (m, 2H), 8,06 – 7,80 (m, 4H), 6,35 (dd, J = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 29,9 Hz, 7H), 3,01 (s, 1H), 1,84 – 1,45 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,86 – 0,56 (m, 5H). ES/MS: <i>m/z</i> 575,3.
221		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,88 (m, 2H), 7,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,46 – 6,20 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 3,03 (tq, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 1,86 – 1,37 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,79 (td, J = 7,1, 4,8 Hz, 2H), 0,70 – 0,59 (m, 2H). ES/MS: <i>m/z</i> 594,3.
222		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,06 – 7,82 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,48 – 6,23 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,59 (h, J = 5,2 Hz, 4H), 1,88 – 1,36 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 598,3.
223		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,84 (m, 2H), 7,80 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,01 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,00 – 4,66 (m, 1H), 3,98 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 3,07 – 2,69 (m, 1H), 1,91 – 1,34 (m, 4H), 1,33 – 0,96 (m, 6H). ES/MS: <i>m/z</i> 612,3.
224		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 6,87 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,87 – 1,34 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 553,3.
225		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dt, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,83 – 1,38 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS: <i>m/z</i> 579,3.

Ejemplo 226: 7-fluoro-2-(3-(1-metil-2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)hidrazineil)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0590] Etapa 1. A una solución agitada de N-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1500 mg, 6,54 mmol) y trietilamina (1,82 ml, 13,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo gota a gota (1434 mg, 7,52 mmol), seguido de DMAP (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **4-metilbencenosulfonato de [(1R, 3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metilo** ES/MS: *m/z* 384,1 [M+H]⁺.

[0591] Etapa 2. A una mezcla de 6-bromo-2*H*-isoquinolin-1-ona (694 mg, 2,87 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de [(1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metilo (1000 mg, 2,61 mmol) en DMF (12 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2550 mg, 7,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EA

en 0-100 % de hexanos para obtener **N-[(1S,3R)-3-[(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 455,1 $[M+H]^+$.

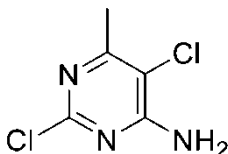
[0592] Etapa 3. En un vial se colocaron N-[(1S,3R)-3-[(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)metil] ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,57 mmol), ácido trifluoroacético (0,51 ml) y DCM (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo*, el resultante se dividió entre EtOAc y solución sat. ac. de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar **2-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]metil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona** ES/MS m/z : 355,5 $[M+H]^+$.

[0593] Etapa 4. Una mezcla de 2-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]metil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (170 mg, 0,48 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (237 mg, 0,722 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,9 mmol) en DMF (5,0 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **6-bromo-7-fluoro-2-[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metilo]isoquinolina-1-ona**. ES/MS: m/z 647,1 $[M+H]^+$.

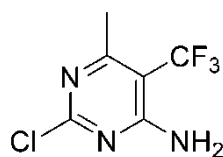
[0594] Etapa 5. Se cargó un vial con 6-bromo-7-fluoro-2-[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona (118 mg, 0,18 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (15 mg, 0,018 mmol), acetato potásico (54 mg, 0,54 mmol) y bis(pinacolato)diboro (70 mg, 0,27 mmol) y se lavó abundantemente con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (5 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina (45 mg, 0,28 mmol), CataCXium Pd G4 (14 mg, 0,018 mmol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 0,28 ml) y la mezcla se

burbujeó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 100 °C durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos **6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[[1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona** ES/MS: m/z 695,3 $[M+H]^+$.

[0595] Etapa 6. A una solución de 6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[[1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona (73 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,41 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El exceso de ácido trifluoroacético y el solvente se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml). A esto, se añadió etilendiamina (0,072 ml, 1,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[[1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,80 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 1H), 1,57 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,27 (q, J = 11,1 Hz, 2H), 0,96 (q, J = 12,8, 12,0 Hz, 1H). ES/MS m/z = 565,3 $[M+H]^+$.

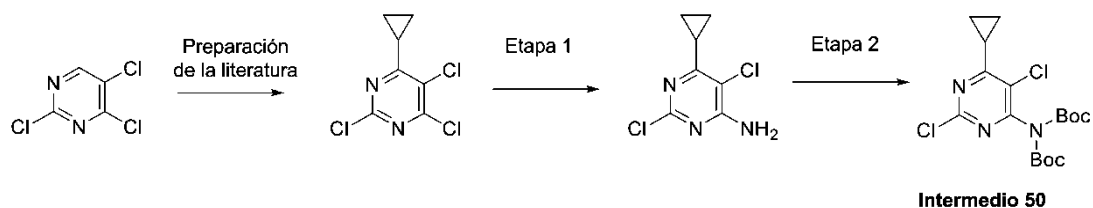
Intermedio 48: 2,5-dicloro-6-metilpirimidin-4-amina**Intermedio 48**

[0596] Se disolvió 2,4,5-tricloro-6-metil-pirimidina (300 mg, 1,52 mmol) en THF (5 ml) y se trató con amoníaco (7M en MeOH, 0,65 ml, 4,56 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, después se vertió en agua. El precipitado resultante se recolectó y se secó para producir el compuesto titulado como un sólido cristalino blanco. ES/MS m/z : 177,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 49: 2-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina**Intermedio 49**

[0597] Se disolvió 2,4-dicloro-6-metil-5-(trifluorometil)pirimidina (250 mg, 1,08 mmol) en THF (3 ml) y se trató con amoníaco (7 M en MeOH, 0,46 ml, 3,25 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, después se vertió en agua y se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/EtOH 3:1 en heptano como eluyente para dar una mezcla de isómeros. El isómero secundario de primera elución se aisló para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ES/MS m/z : 211,9 $[M+H]^+$.

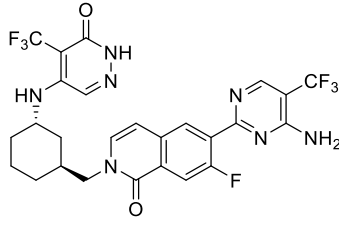
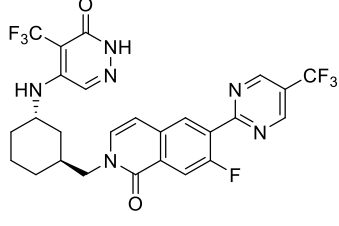
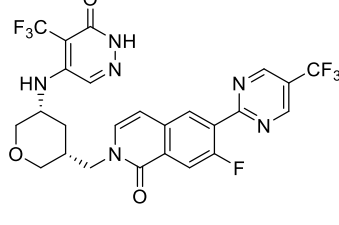
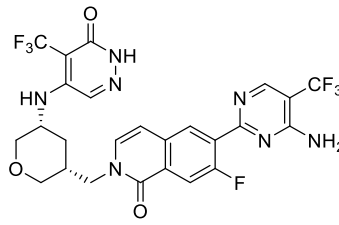
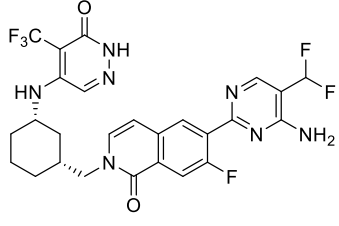
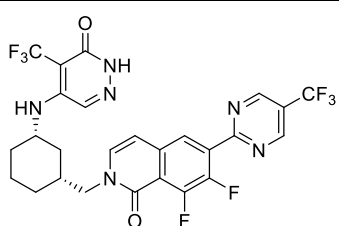
Intermedio 50: (terc-butoxicarbonil)(2,5-dicloro-6-ciclopropilpirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

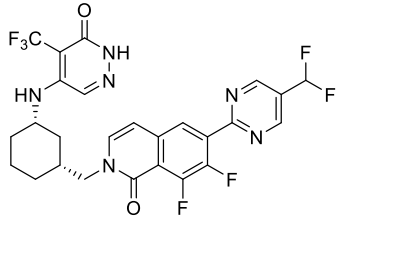
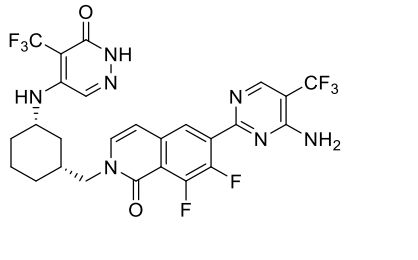
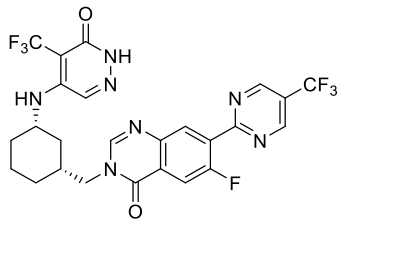
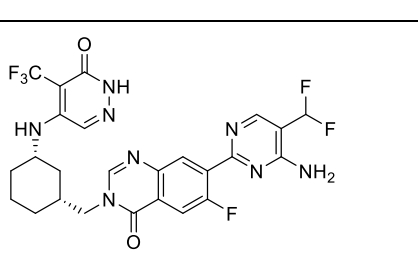
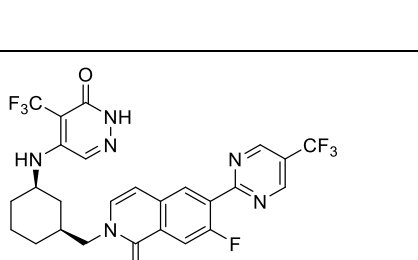
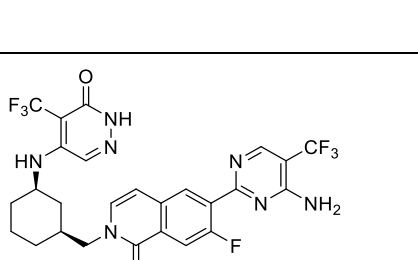


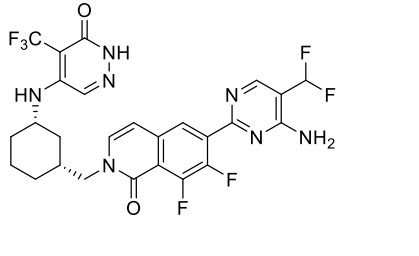
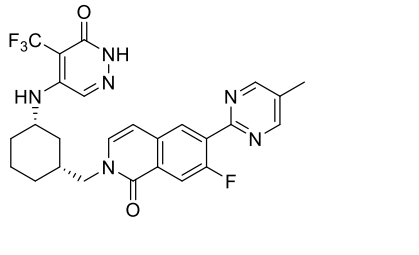
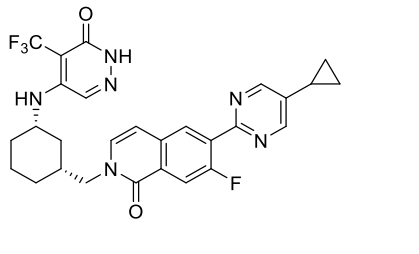
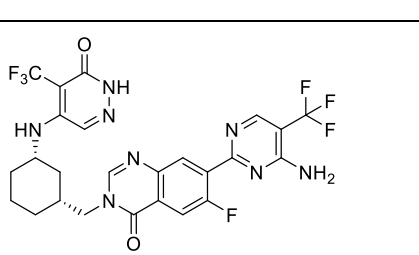
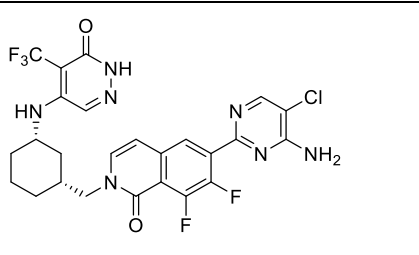
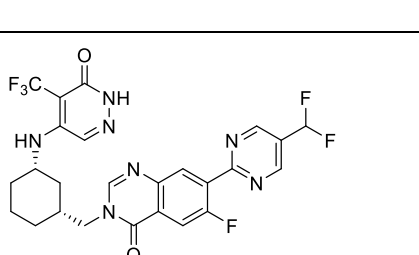
[0598] Etapa 1. Se disolvieron 2,4,5-tricloro-6-ciclopropil-pirimidina (115 mg, 0,52 mmol) y DIEA (0,18 ml, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con amoníaco (7 M en MeOH, 0,10 ml, 0,67 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 18 horas, la reacción se vertió en agua y se extrajo 3x en EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/EtOH 3:1 en heptano como eluyente para dar **2,5-dicloro-6-ciclopropilpirimidin-4-amina** como un sólido blanco. ES/MS m/z : 203,9 $[M+H]^+$.

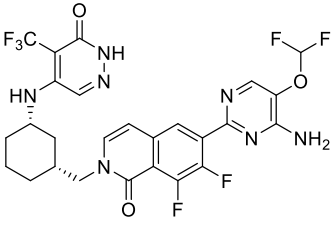
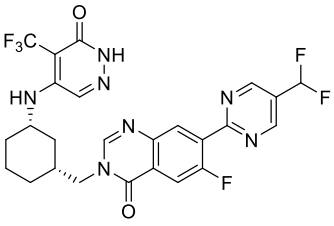
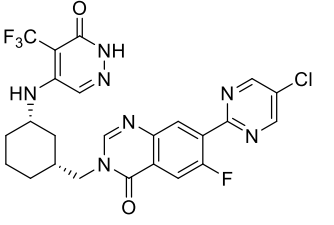
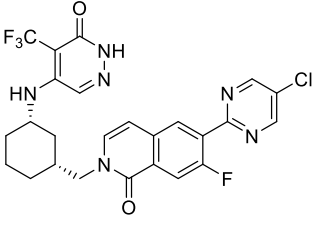
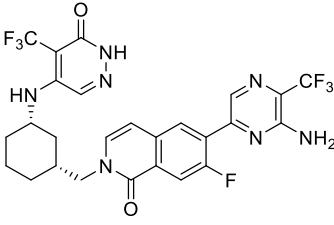
[0599] Etapa 2. Se añadieron DIEA (0,11 ml, 0,65 mmol), di-terc-butildicarbonato (490 mg, 2,25 mmol) y DMAP (2,5 mg, 0,021 mmol) a una suspensión de 2,5-dicloro-6-ciclopropilpirimidin-4-amina (126 mg, 0,62 mmol) en DCM (3 ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso y se extrajo 3x en DCM. Los extractos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en hexano como eluyente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. ES/MS m/z : 426,0 $[M+Na]^+$.

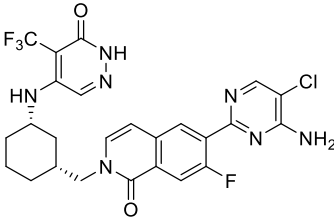
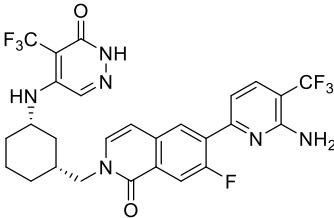
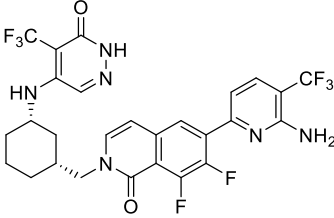
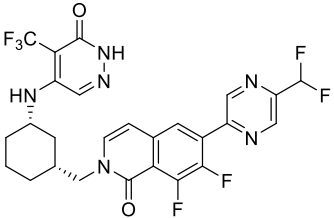
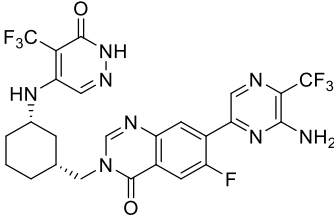
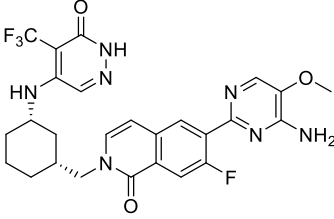
[0600] Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226 a partir de los materiales de partida correspondientes.

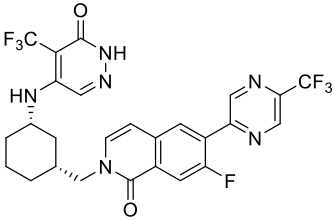
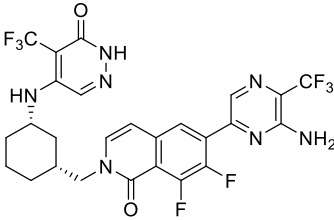
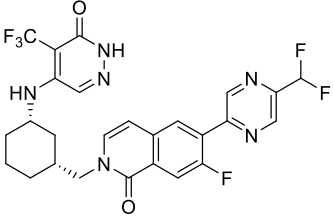
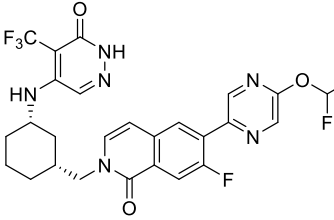
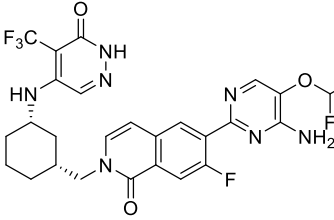
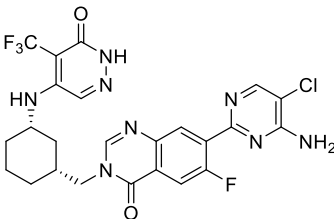
Ej. núm.	Estructura	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
227		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,16 – 7,88 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 4,33 – 3,99 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,84 – 1,21 (m, 6H). ES/MS <i>m/z</i>: 598,3 [M+H]⁺.
228		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,11 – 7,95 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 4,17 (ddd, J = 21,3, 13,3, 9,0 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,81 – 1,27 (m, 8H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
229		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 3H), 3,24 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,48 – 2,14 (m, 1H), 1,97 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,52 (q, J = 11,9 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 585,3 [M+H]⁺.
230		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 – 7,81 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,61 (m, 5H), 3,24 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,07 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 – 2,15 (m, 1H), 1,96 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,52 (q, J = 11,8 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 600,3 [M+H]⁺.
231		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,99 – 7,75 (m, 2H), 7,69 – 7,34 (m, 2H), 7,09 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 4H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 34,6, 11,9 Hz, 2H), 0,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 580,3 [M+H]⁺.
232		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,35 – 8,16 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,44 – 6,03 (m, 1H), 3,91 – 3,73 (m, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 1,93 – 1,66 (m, 3H), 1,58 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 36,5, 11,7 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,0 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 601,3 [M+H]⁺.

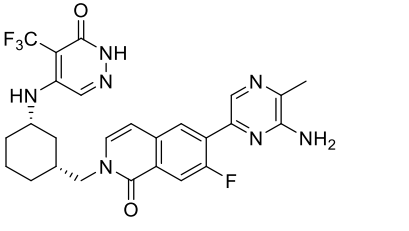
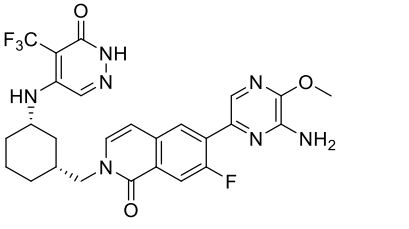
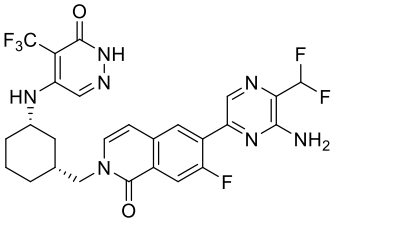
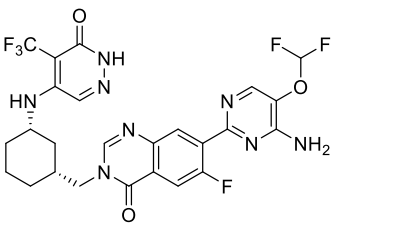
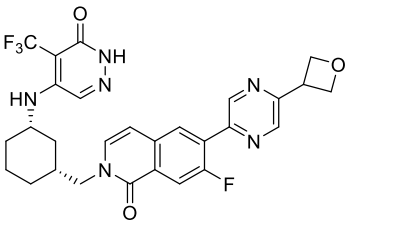
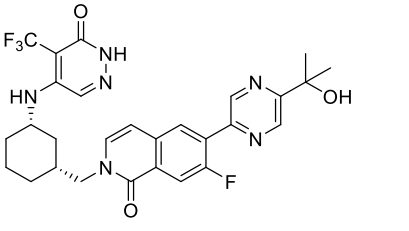
233		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,26 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,21 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 3,85 (dt, J = 7,1, 4,3 Hz, 2H), 2,11 – 1,94 (m, 1H), 1,87 – 1,64 (m, 4H), 1,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 36,1, 11,7 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,1 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
234		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,13 – 7,96 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 7,0, 2,9 Hz, 2H), 3,76 – 3,58 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,92 – 1,64 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 36,6, 11,8 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,0, 10,6 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 616,3 [M+H]⁺.
235		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,49 – 6,15 (m, 1H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,36 (q, J = 11,7, 11,3 Hz, 2H), 1,26 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 12,1 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 584,3 [M+H]⁺.
236		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,10 – 1,87 (m, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 3H), 1,60 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,30 (dq, J = 43,7, 11,8, 11,4 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,6, 12,0 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 581,3 [M+H]⁺.
237		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,76 (dd, J = 30,5, 10,8 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,33 (dp, J = 33,6, 12,2, 11,7 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,2 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
238		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,83 – 8,52 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 23,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,65 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,1, 12,2 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,0 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 598,3 [M+H]⁺.

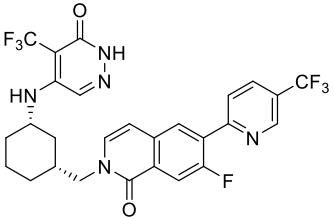
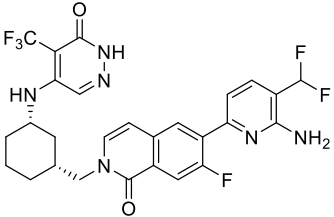
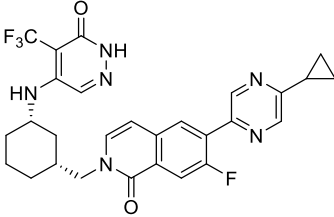
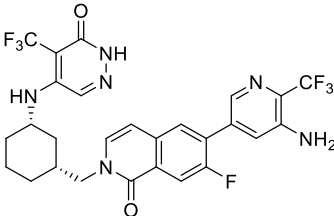
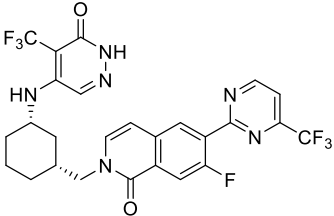
239		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 – 7,96 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,94 – 3,57 (m, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,32 (dp, J = 36,4, 12,2 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,8, 12,2 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 598,3 [M+H]⁺.
240		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,89 – 1,66 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,45 – 1,18 (m, 3H), 1,10 – 0,82 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 529,1 [M+H]⁺.
241		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 – 7,79 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 7,5, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,04 (ddd, J = 13,4, 8,5, 5,0 Hz, 2H), 1,92 – 1,60 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,33 (dp, J = 35,2, 12,2 Hz, 3H), 1,11 (dt, J = 8,5, 3,2 Hz, 2H), 0,95 (dt, J = 7,0, 4,5 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 555,2 [M+H]⁺.
242		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 3H), 1,59 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,19 (m, 3H), 0,99 – 0,86 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 529,1 [M+H]⁺.
243		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,2, 12,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 582,3 [M+H]⁺.
244		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,33 (dt, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 3H), 1,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,44 – 1,21 (m, 3H), 0,95 (td, J = 12,5, 8,8 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 566,3 [M+H]⁺.

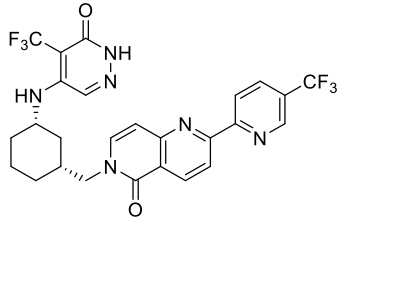
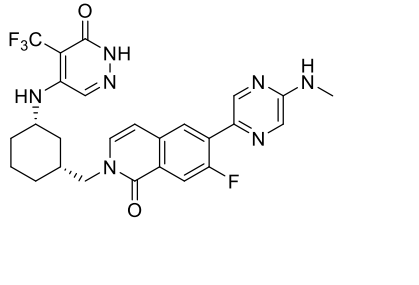
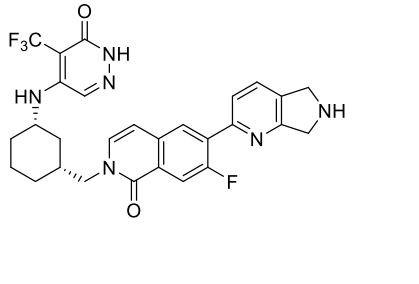
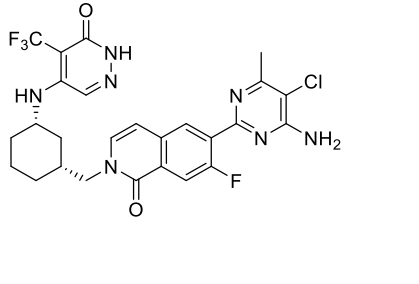
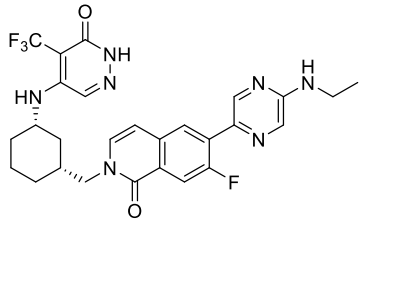
245		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 73,1 Hz, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 6,33 (dd, J = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,75 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,43 – 1,21 (m, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 614,2 [M+H]⁺.
246		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,35 – 6,27 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,58 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 4H), 0,99 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 567,2 [M+H]⁺.
247		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,35 – 6,29 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,60 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,43 – 1,21 (m, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 550,2 [M+H]⁺.
248		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 – 6,28 (m, 1H), 3,88 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 3H), 1,57 (d, J = 20,3 Hz, 1H), 1,41 – 1,23 (m, 3H), 1,00 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 549,1 [M+H]⁺.
249		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,24 (m, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,64 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 3H), 1,04 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 598,3 [M+H]⁺.

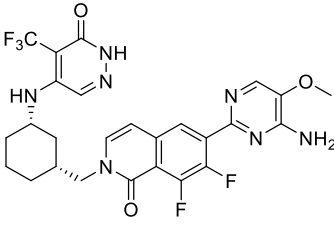
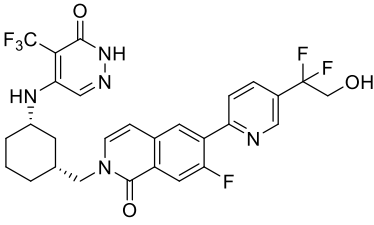
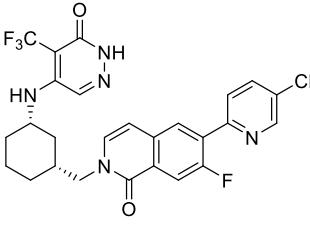
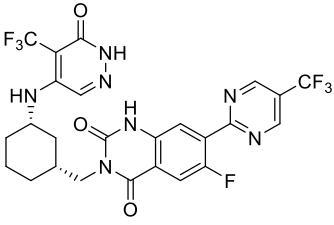
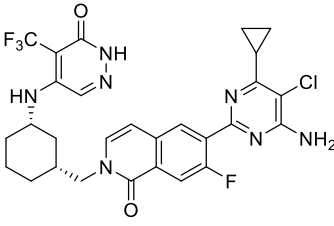
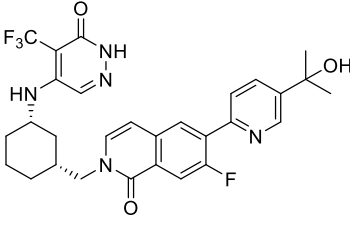
250		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 – 7,03 (m, 3H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,88 – 1,64 (m, 3H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,19 (m, 3H), 1,03 – 0,86 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 564,3 [M+H]⁺.
251		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,85 (m, 3H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 11,9 Hz, 3H), 6,32 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,85 – 1,67 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,0, 12,0 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,6, 11,5 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: [M+H]⁺.
252		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 – 6,62 (m, 3H), 6,37 – 6,27 (m, 1H), 3,89 – 3,64 (m, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,32 (dp, J = 36,8, 12,3 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,1 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 615,3 [M+H]⁺.
253		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,38 – 6,28 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,77 (dt, J = 20,8, 10,2 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 37,3, 11,9 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 11,8 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
254		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 4,33 – 3,45 (m, 2H), 2,14 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,50 (m, 5H), 1,31 (m, 3H), 0,97 – 0,77 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 599,2 [M+H]⁺.
255		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 4,33 – 3,45 (m, 2H), 2,14 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,50 (m, 5H), 1,31 (m, 3H), 0,97 – 0,77 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 560,1 [M+H]⁺.

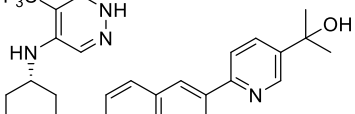
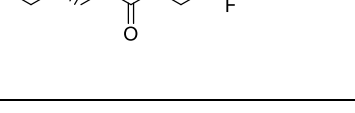
256		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,13 – 1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 1H), 1,47 – 1,19 (m, 3H), 1,06 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,2 [M+H]⁺.
257		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 – 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,97 – 3,35 (m, 3H), 2,11 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,65 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,02 – 0,77 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 616,2 [M+H]⁺.
258		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,2, 12,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 565,1 [M+H]⁺.
259		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,90 – 8,71 (m, 2H), 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, J = 71,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 3H), 1,04 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 581,1 [M+H]⁺.
260		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,34 – 6,22 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,46 (m, 5H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 596,1 [M+H]⁺.
261		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,47 – 8,33 (m, 2H), 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,82 (m, 2H), 7,80 – 7,07 (m, 2H), 6,39 – 6,23 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,41 – 1,19 (m, 3H), 1,03 – 0,84 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 565,3 [M+H]⁺.

262		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,25 – 7,72 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 13,7, 7,3 Hz, 1H), 7,28 – 6,87 (m, 1H), 6,87 – 6,60 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,00 – 3,62 (m, 4H), 2,36 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 – 1,63 (m, 3H), 1,62 – 1,44 (m, 1H), 1,32 (dt, J = 35,1, 11,8 Hz, 1H), 1,03 – 0,85 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 543,8 [M+H]⁺.
263		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 – 7,69 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 – 6,87 (m, 1H), 6,77 – 6,50 (m, 2H), 6,31 (s, 0H), 4,02 – 3,66 (m, 7H), 2,01 (s, 1H), 1,76 (d, J = 23,4 Hz, 4H), 1,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 34,4, 11,7 Hz, 3H), 1,04 – 0,76 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 560,2 [M+H]⁺.
264		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,21 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 2H), 1,59 – 1,52 (m, 1H), 1,36 – 1,24 (m, 2H), 0,94 (d, J = 12,0 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 580,1 [M+H]⁺.
265		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,47 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,27 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,59 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,30 (dq, J = 43,8, 11,9, 11,3 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,6 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 597,1 [M+H]⁺.
266		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,16 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 2H), 4,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,60 (ddd, J = 15,1, 8,4, 6,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 – 3,50 (m, 2H), 2,02 (s, 0H), 1,91 – 1,64 (m, 4H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 34,8, 11,8 Hz, 3H), 0,94 (dd, J = 13,8, 10,4 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 571,2 [M+H]⁺.
267		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,17 – 8,87 (m, 2H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,42 – 6,23 (m, 1H), 4,02 – 3,58 (m, 7H), 2,02 (s, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,53 (s, 8H), 1,31 (dq, J = 35,2, 12,0 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,2 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 573,2 [M+H]⁺.

268		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,22 – 9,14 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 34,3, 12,2, 11,6 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 13,1, 12,5 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 582,1 [M+H]⁺.
269		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 – 6,93 (m, 2H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,0, 11,9 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,0 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 579,2 [M+H]⁺.
270		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,92 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,37 – 6,27 (m, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 3H), 1,56 (br. d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,45 – 1,20 (m, 3H), 1,18 – 1,08 (m, 2H), 1,08 – 1,02 (m, 2H), 1,01 – 0,88 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 555,2 [M+H]⁺.
271		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 – 6,28 (m, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,66 (m, 1H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 1H), 1,47 – 1,19 (m, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 597,1 [M+H]⁺.
272		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 – 6,25 (m, 1H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,66 (m, 3H), 1,63 – 1,48 (m, 1H), 1,47 – 1,21 (m, 3H), 1,05 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,2 [M+H]⁺.

273		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 – 8,68 (m, 2H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,46 – 1,20 (m, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 565,1 [M+H]⁺.
274		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 2H), 7,59 – 7,34 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (q, J = 4,6, 4,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,32 (dp, J = 35,1, 12,2, 11,7 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 12,1 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 544,5 [M+H]⁺.
275		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,26 – 9,10 (m, 4H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (dt, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,89 – 1,65 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,32 (dq, J = 34,7, 11,8 Hz, 3H), 1,10 – 0,78 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 586,2 [M+H]⁺.
276		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,08 (br. m, 2H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 – 3,66 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,44 – 1,20 (m, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 578,2 [M+H]⁺.
277		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,82 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,88 – 1,63 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,48 – 1,11 (m, 6H), 0,94 (q, J = 11,9 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 558. 2[M+H]⁺.

278		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,85 – 7,52 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 578,1 [M+H]⁺.
279		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,06 – 7,98 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 – 6,29 (m, 1H), 3,97 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,0, 11,8 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,5, 12,0 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 594,2 [M+H]⁺.
280		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 35,0, 12,2 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,2 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 548,1 [M+H]⁺.
281		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,84 – 3,79 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,46 – 1,20 (m, 3H), 1,02 – 0,82 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 600,1 [M+H]⁺.
282		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,01 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,27 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,45 – 1,19 (m, 3H), 1,13 – 1,01 (m, 4H), 1,01 – 0,87 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 605,2 [M+H]⁺.
283		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,86 – 1,65 (m, 3H), 1,51 (s, 7H), 1,33 (dp, J = 34,8, 12,3, 11,8 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 11,8, 11,3 Hz, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 572,2 [M+H]⁺.

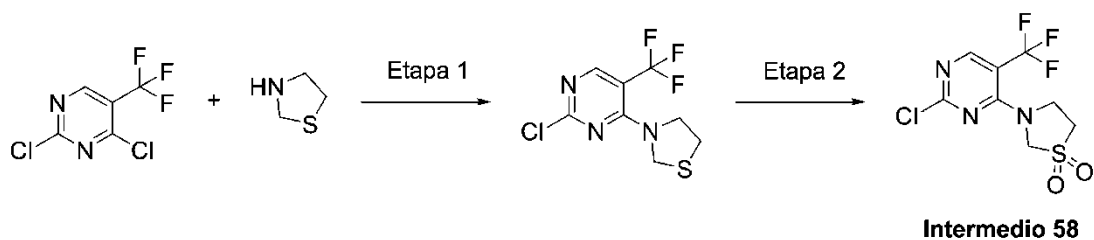
284 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 – 6,28 (m, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,76 (dd, J = 30,7, 10,4 Hz, 3H), 1,55 (s, 7H), 1,33 (dp, J = 34,2, 12,4, 11,7 Hz, 3H), 0,97 (dd, J = 13,8, 10,3 Hz, 1H). ES/MS m/z: 573,2 [M+H]⁺.
285 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,14 – 7,99 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 6,40 – 6,23 (m, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 1,47 – 1,16 (m, 3H), 1,02 – 0,85 (m, 1H). ES/MS m/z: 583,1 [M+H]⁺.

[0601] Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Intermedio 41 a partir de los materiales de partida correspondientes.

Intermedio núm.	Estructura	LCMS (ESI, <i>m/z</i>): [M+H] ⁺ .
51		284,2
52		268,2
53		268,2
54		264,2

55		264,2
56		267,2
57		266,2

Intermedio 58: 1,1-dióxido de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,3-tiazolidina

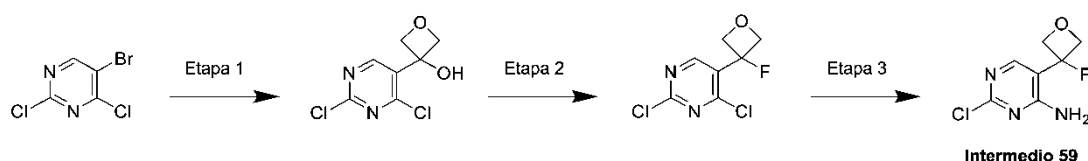


[0602] Etapa 1. Se agitaron 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (656 mg, 3,02 mmol), tiazolidina (0,239 ml, 3,02 mmol) y trietilamina (1,26 ml, 9,0 mmol) en DMF a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se vertió en agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (5-100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **3-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]tiazolidina**. ES/MS: *m/z* 270,50 [M+H]⁺.

[0603] Etapa 2. Se agitaron 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]tiazolidina (125 mg, 0,464 mmol), NaHCO₃ (195 mg, 2,32 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (260 mg, 1,16 mmol) en DCM (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió después en NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con DCM, se lavó

con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El producto crudo se purificó con cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para proporcionar **1,1-dióxido de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1,3-tiazolidina**. ES/MS: m/z 301,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 59: Preparación de 2-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidin-4-amina

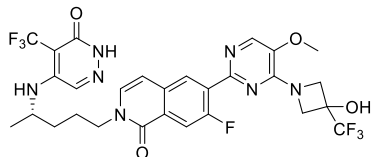
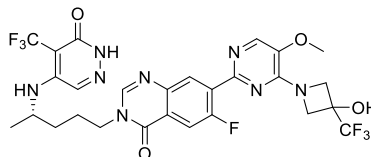
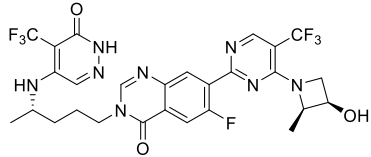
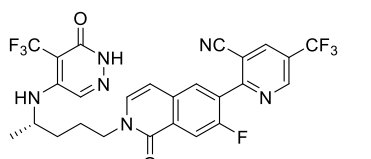


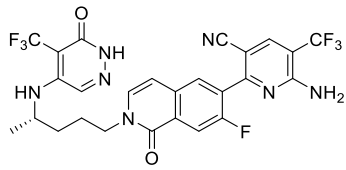
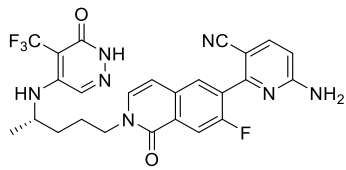
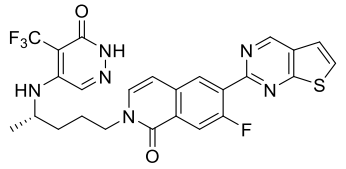
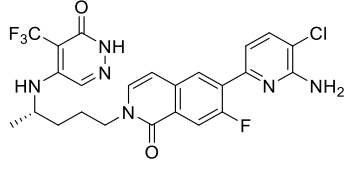
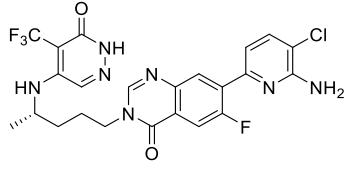
[0604] Etapa 1. En un matraz se colocaron 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (800 mg, 3,51 mmol) y THF (18 ml). La solución se roció con gas nitrógeno y se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M en THF (1,93 ml, 3,86 mmol). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota 3-oxetanona (0,25 ml, 3,86 mmol) y la reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 1 hora, la reacción se inactiva con NH_4Cl saturado, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener **3-(2,4-dicloropirimidin-5-il)oxetan-3-ol**. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,54 (s, 1H), 5,19 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 2H), 4,90 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 2H), 3,50 (s, 1H).

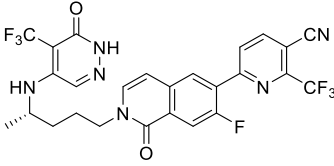
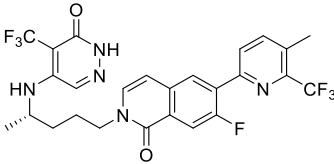
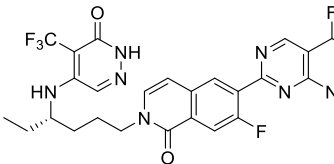
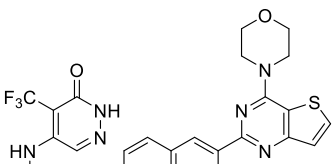
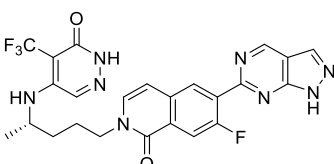
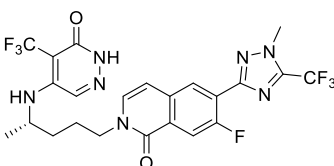
[0605] Etapa 2. En un vial se colocaron 3-(2,4-dicloropirimidin-5-il)oxetan-3-ol (114 mg, 0,52 mmol) y XtalFluor-M (251 mg, 1,03 mmol) en DCE (5,0 ml). La mezcla se calentó a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante la noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de columna (Hex/EtOAc) para producir **2,4-dicloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidina**. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,29 – 5,04 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo- d) δ -141,21 (m, 1F).

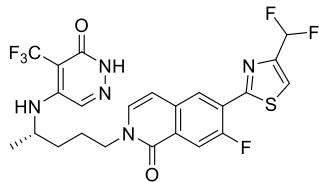
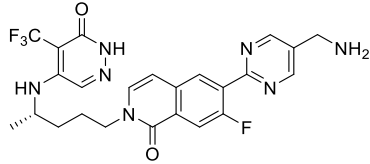
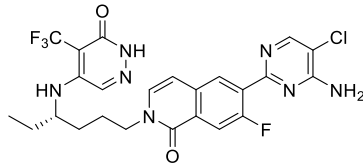
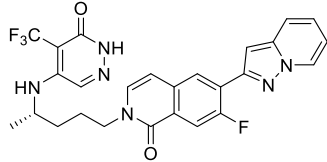
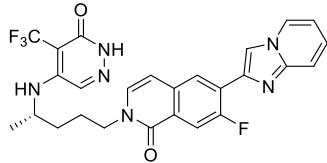
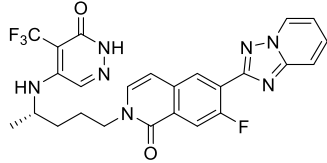
[0606] Etapa 3. En un vial se colocaron 2,4-dicloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidina (32 mg, 0,14 mmol) y amoníaco 0,4 M en dioxano (1,08 ml, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró para dar **2-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidin-4-amina**. ES/MS m/z = 203,9 [M+H].

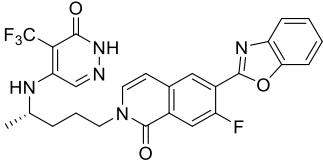
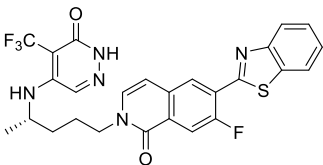
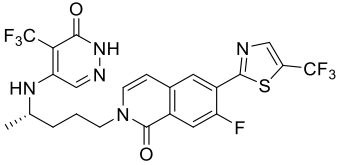
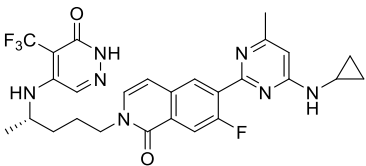
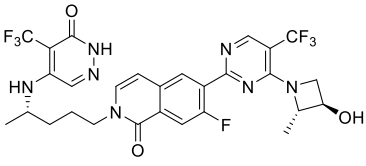
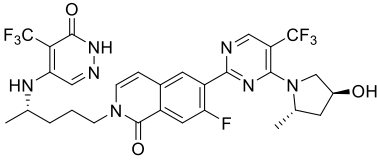
[0607] Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, con la siguiente modificación: se añadieron 20 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación.

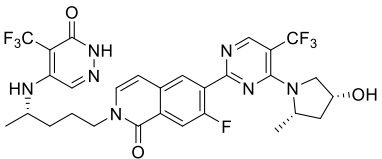
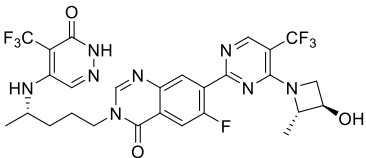
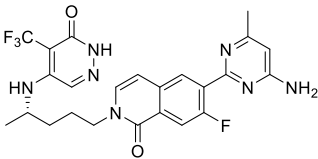
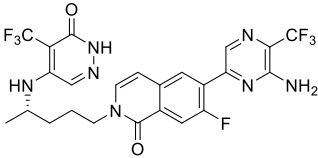
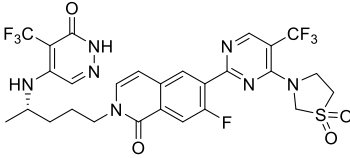
Ej. núm.	Estructura	^1H NMR/MS [M+H] ⁺
286		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 3H), 4,06 – 3,92 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,82 – 1,57 (m, 3H), 1,58 – 1,41 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 658,2 [M+H] ⁺ .
287		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 – 8,07 (m, 2H), 7,91 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,41 – 6,26 (m, 1H), 4,51 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 3H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,84 – 1,58 (m, 3H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 659,2 [M+H] ⁺ .
288		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 – 7,85 (m, 2H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 2H), 4,64 – 4,56 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 4H), 1,84 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 643,2 [M+H] ⁺ .
289		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 9,45 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 9,18 – 9,11 (m, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,42 – 6,30 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 1,82 – 1,61 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS m/z : 581,1 [M+H] ⁺ .

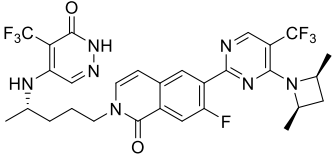
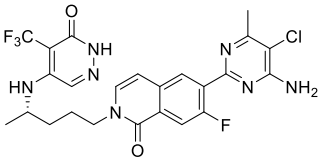
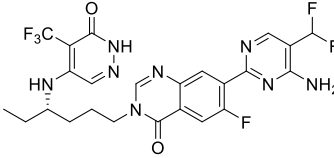
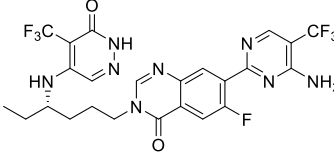
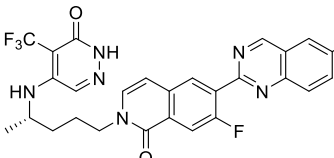
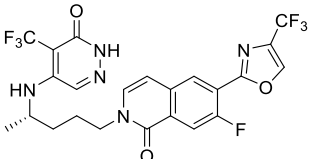
290		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,30 (m, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 596,3 [M+H]⁺.
291		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (br s, 2H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,40 – 6,32 (m, 1H), 4,07 – 3,93 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 528,3 [M+H]⁺.
292		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,31 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 1,86 – 1,45 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 545,3 [M+H]⁺.
293		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (br. s, 2H), 6,35 (dq, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 537,2 [M+H]⁺.
294		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 7,03 – 5,89 (m, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 538,2 [M+H]⁺.

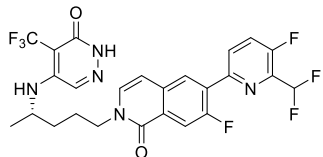
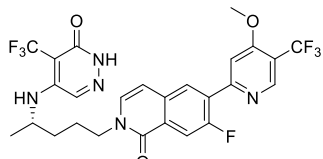
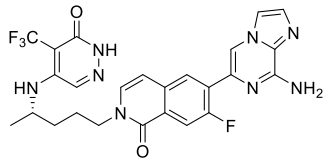
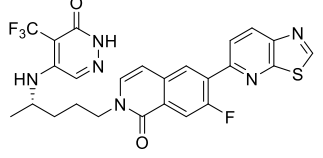
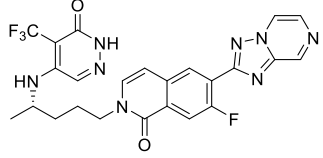
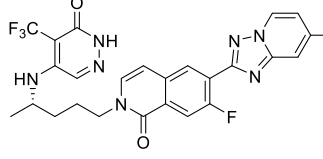
295		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 581,3 [M+H]⁺.
296		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,30 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,82 – 1,59 (m, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: [M+H]⁺. ES/MS <i>m/z</i>: 570,3 [M+H]⁺.
297		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 – 3,73 (m, 1H), 1,87 – 1,44 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 568,3 [M+H]⁺.
298		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,31 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 7H), 3,83 – 3,78 (m, 4H), 1,82 – 1,59 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 630,2 [M+H]⁺.
299		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,47 – 8,39 (m, 2H), 8,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,40 – 6,29 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 4H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 2,8 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 529,3 [M+H]⁺.
300		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,07 – 7,80 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,99 (m, 3H), 1,83 – 1,41 (m, 4H), 1,27 – 1,09 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 560,2 [M+H]⁺.

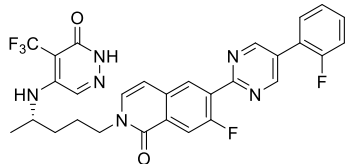
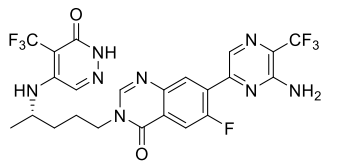
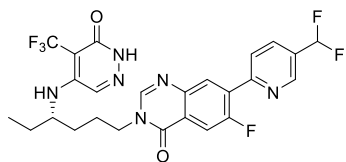
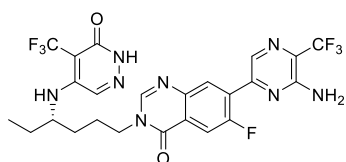
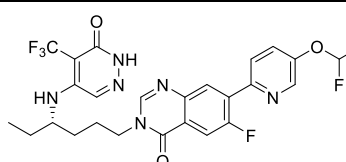
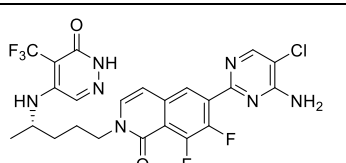
301		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,45 – 8,41 (m, 1H), 8,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 3H), 1,74 – 1,61 (m, 3H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 545,2 [M+H]⁺.
302		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,40 – 8,24 (m, 4H), 8,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,43 – 6,26 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (q, J = 5,7, 5,1 Hz, 3H), 1,84 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 518,2 [M+H]⁺.
303		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,19 (br. m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 4,02 – 3,77 (m, 4H), 1,78 – 1,48 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 552,2 [M+H]⁺.
304		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dt, J = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,80 – 1,41 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 527,2 [M+H]⁺.
305		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,99 (m, 3H), 1,72 (m, 4H), 1,17 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 527,3 [M+H]⁺.
306		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,18 – 7,88 (m, 3H), 7,82 – 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 1,88 – 1,39 (m, 4H), 1,17 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 528,2 [M+H]⁺.

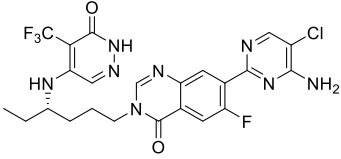
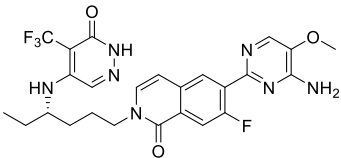
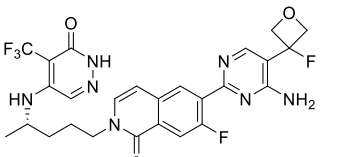
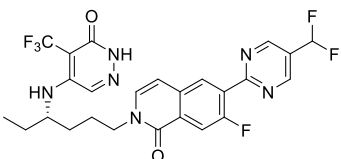
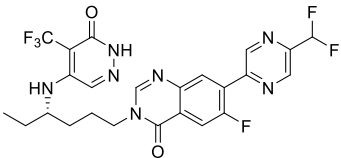
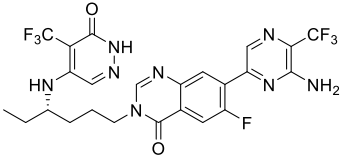
307		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 – 7,80 (m, 3H), 7,66 – 7,36 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 1,83 – 1,39 (m, 4H), 1,17 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 528,2 [M+H]⁺.
308		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 1,85 – 1,42 (m, 4H), 1,17 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 544,2 [M+H]⁺.
309		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 1,82 – 1,41 (m, 4H), 1,23 – 1,06 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 562,1 [M+H]⁺.
310		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,14 (br. s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,39 (m, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 3,22 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,90 – 0,83 (m, 2H), 0,66 – 0,58 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 558,5 [M+H]⁺.
311		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,17 – 4,14 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 3H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,58 – 1,44 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 642,2 [M+H]⁺.
312		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 1H), 4,39 – 4,36 (m, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 3H), 3,79 – 3,70 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,81 – 1,59 (m, 4H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 565,2 [M+H]⁺.

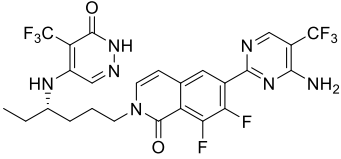
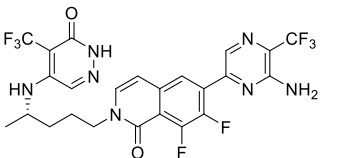
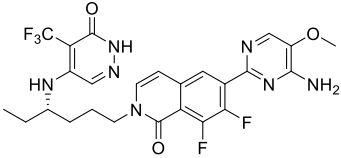
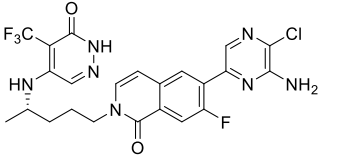
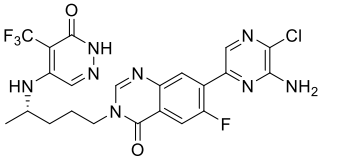
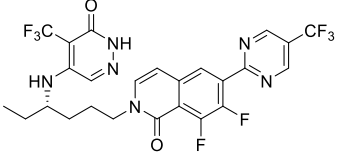
313		1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 3,70 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 13,1, 7,7, 6,0 Hz, 1H), 1,79 – 1,57 (m, 4H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 656,4 [M+H]⁺.
314		1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 2H), 6,40 – 6,27 (m, 1H), 4,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,16 (dt, J = 6,8, 4,3 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,5, 6,9 Hz, 3H), 3,88 (ddd, J = 10,2, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 1,82 – 1,60 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 643,4 [M+H]⁺.
315		1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,61 (br. s, 2H), 8,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,39 – 6,30 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 518,3 [M+H]⁺.
316		1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 – 6,29 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 572,3 [M+H]⁺.
317		1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,27 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 3H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,83 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 676,3 [M+H]⁺.

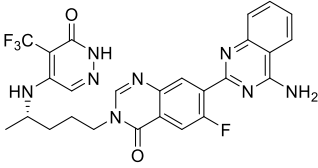
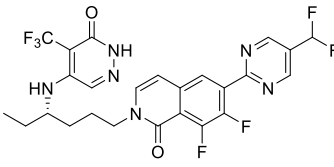
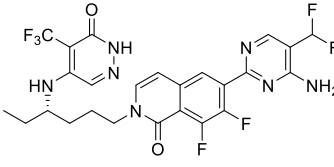
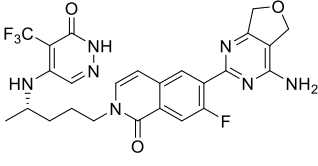
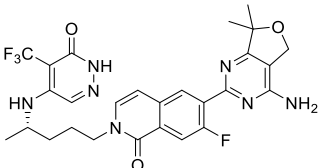
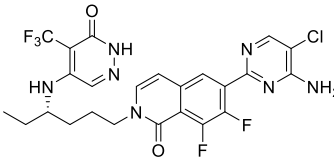
318		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,30 (m, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 2H), 4,02 – 3,97 (m, 4H), 2,95 – 2,79 (m, 1H), 1,81 – 1,64 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 640,3 [M+H]⁺.
319		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,73 – 7,22 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 552,3 [M+H]⁺.
320		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,88 (m, 2H), 7,09 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,85 – 1,46 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 569,3 [M+H]⁺.
321		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 – 7,80 (m, 2H), 6,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 1H), 1,79 – 1,51 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 587,3 [M+H]⁺.
322		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,42 – 6,32 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 3H), 1,83 – 1,58 (m, 3H), 1,58 – 1,42 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 557,1 [M+H]⁺.
323		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,28 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 3H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 546,3 [M+H]⁺.

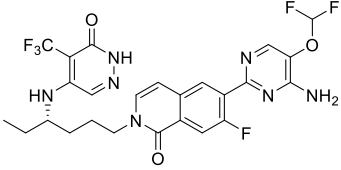
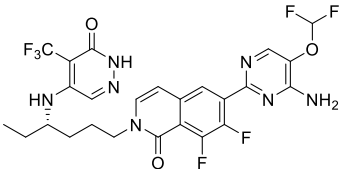
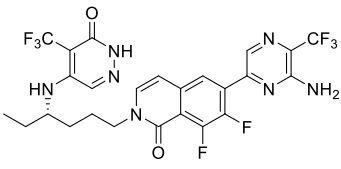
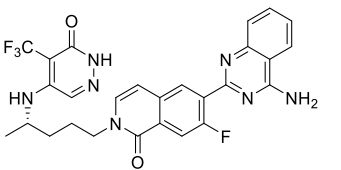
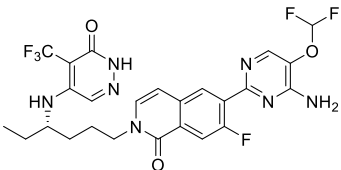
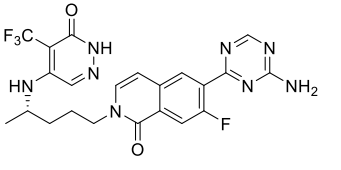
		(m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 539,2 [M+H] ⁺ .
330		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,24 – 8,08 (m, 3H), 8,01 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 53,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,26 (m, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 3H), 1,83 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,42 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 556,3 [M+H] ⁺ .
331		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,00 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,85 – 1,43 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 586,3 [M+H] ⁺ .
332		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 1,87 – 1,33 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 543,2 [M+H] ⁺ .
333		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,15 – 7,87 (m, 3H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,27 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 545,3 [M+H] ⁺ .
334		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,53 (m, 1H), 9,42 – 9,13 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,17 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 529,2 [M+H] ⁺ .
335		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,46 (m, 1H), 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 2H), 7,95 – 7,81 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 1,80 – 1,33 (m, 4H), 1,26 – 1,10 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 546,2 [M+H] ⁺ .

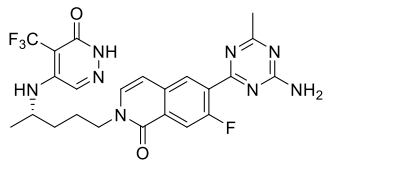
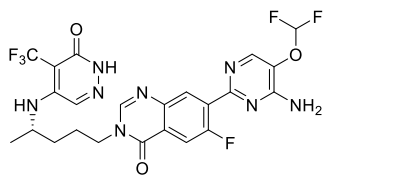
336		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,24 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,65 – 7,36 (m, 4H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,29 (m, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 3H), 1,86 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
337		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 573,3 [M+H]⁺.
338		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,25 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,36 – 6,20 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,48 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 553,3 [M+H]⁺.
339		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 – 6,23 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,82 – 1,46 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 586,2 [M+H]⁺.
340		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04 – 7,92 (m, 2H), 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,44 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,34 – 6,20 (m, 1H), 1,82 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 569,3 [M+H]⁺.
341		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 – 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,35 (dq, J = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 3H), 1,79 – 1,59 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 556,3 [M+H]⁺.

342		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,20 (m, 2H), 6,33 – 6,24 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 – 3,78 (m, 1H), 1,84 – 1,49 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 553,3 [M+H]⁺.
343		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 5H), 3,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,87 – 1,42 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 548,3 [M+H]⁺.
344		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,0 Hz, 0H), 5,22 – 4,97 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,86 – 1,39 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 578,3 [M+H]⁺.
345		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,06 – 7,93 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,29 (dq, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,86 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,84 – 1,48 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 553,3 [M+H]⁺.
346		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 9,29 – 9,15 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,15 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 – 3,76 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,48 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 554,3 [M+H]⁺.
347		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 6,33 – 6,22 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,42 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 587,3 [M+H]⁺.

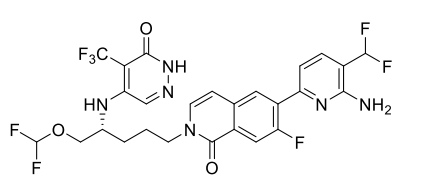
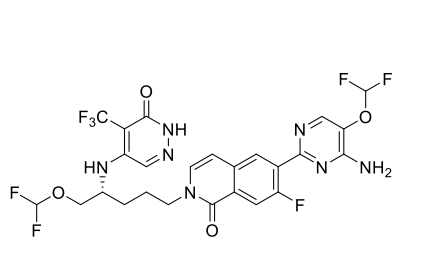
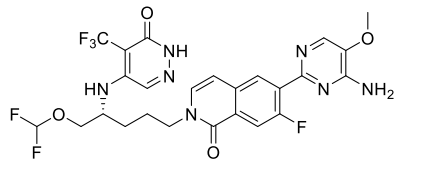
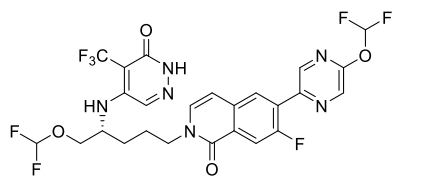
348		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,33 – 6,22 (m, 1H), 4,02 – 3,75 (m, 3H), 1,83 – 1,45 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 604,3 [M+H]⁺.
349		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 6,40 – 6,28 (m, 1H), 1,78 – 1,59 (m, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). *picos de metileno/metina ocultos bajo agua. ES/MS <i>m/z</i>: 590,3 [M+H]⁺.
350		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 4H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). *protones de metileno/metina ocultos bajo agua. ES/MS <i>m/z</i>: 566,3 [M+H]⁺.
351		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 1,81 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
352		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 1,80 – 1,61 (m, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,3 [M+H]⁺.
353		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,33 – 8,13 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,71 (m, 1H), 6,39 – 6,08 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,91 – 3,68 (m, 2H), 1,78 – 1,51 (m, 5H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 589,2 [M+H]⁺.

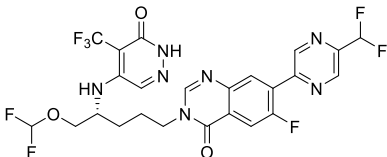
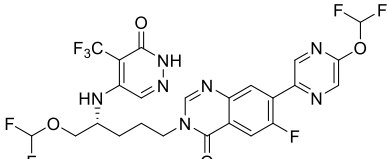
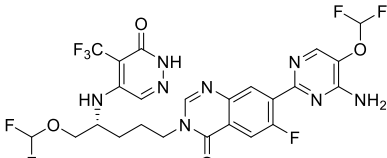
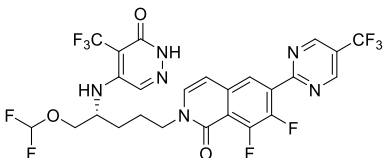
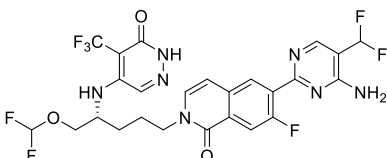
354		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 1H), 6,43 – 6,32 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 3H), 1,83 – 1,64 (m, 3H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,23 – 1,10 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 555,3 [M+H]⁺.
355		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,15 (m, 1H), 6,84 – 6,72 (m, 1H), 6,34 – 6,18 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 1,83 – 1,45 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 571,3 [M+H]⁺.
356		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,86 – 7,32 (m, 3H), 7,11 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 1,83 – 1,41 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 586,1 [M+H]⁺.
357		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (br. s, 2H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,95 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 4,88 (t, J = 2,6 Hz, 2H), 4,02 – 3,94 (m, 3H), 1,79 – 1,60 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 546,1 [M+H]⁺.
358		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (br. s, 2H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 1,80 – 1,59 (m, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 574,2 [M+H]⁺.
359		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,64 (br. s, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 3,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 1,81 – 1,47 (m, 4H), 1,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 570,1 [M+H]⁺.

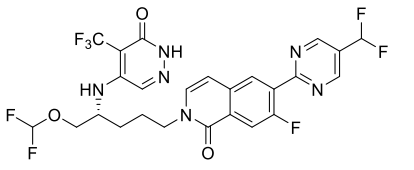
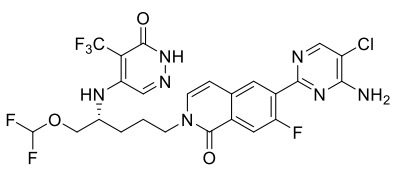
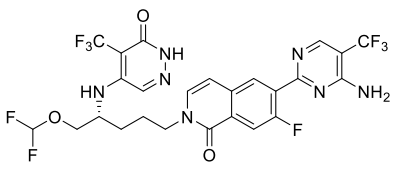
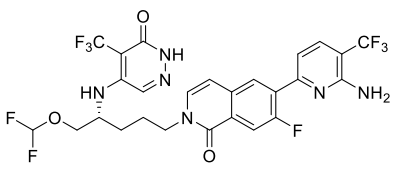
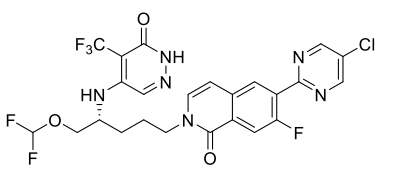
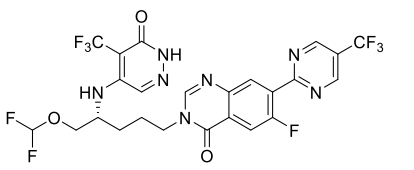
360		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,88 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,34 – 6,22 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,46 (m, 5H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 584,1 [M+H]⁺.
361		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,02 – 3,74 (m, 3H), 1,82 – 1,38 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 602,2 [M+H]⁺.
362		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,33 – 6,20 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,45 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 604,1 [M+H]⁺.
363		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,40 – 6,31 (m, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 2H), 1,83 – 1,60 (m, 4H), 1,60 – 1,41 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 – 1,10 (m, 1H). ES/MS <i>m/z</i>: 554,3 [M+H]⁺.
364		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,4, 3,6 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,84 – 1,47 (m, 5H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 585,2 [M+H]⁺.
365		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,32 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 3H), 1,75 – 1,64 (m, 3H), 1,53 – 1,47 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i>: 504,8 [M+H]⁺.

366		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,85 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,27 (m, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,78 – 1,45 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 519,2 [M+H] ⁺ .
367		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,21 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 6,44 – 6,25 (m, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 1,83 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,41 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 571,2 [M+H] ⁺ .

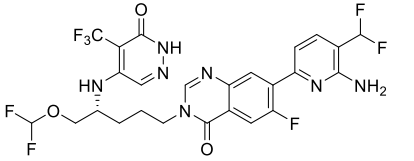
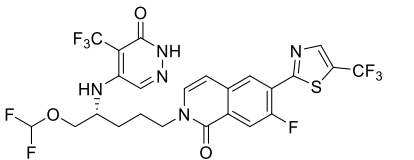
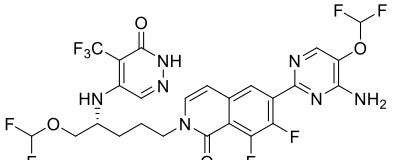
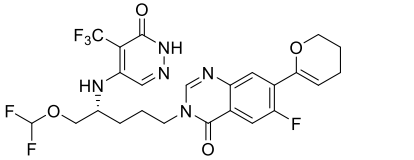
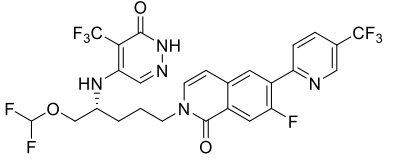
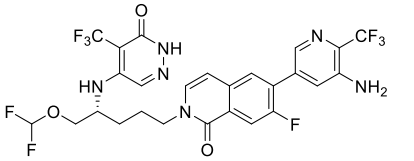
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 168 a partir de los materiales de partida correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
368		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 6,94 (m, 2H), 6,87 – 6,46 (m, 2H), 6,44 – 6,37 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,46 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 619,1 [M+H] ⁺ .
369		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,20 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,51 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 636,2 [M+H] ⁺ .
370		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,33 (m, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 5H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,69 – 1,47 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 600,3 [M+H] ⁺ .
371		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,90 – 8,74 (m, 2H), 8,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,00 – 7,58 (m, 4H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H),

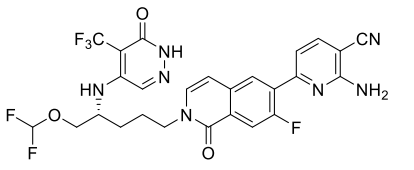
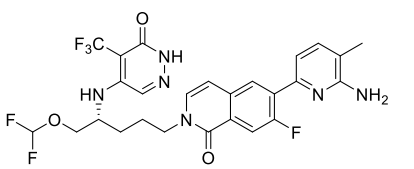
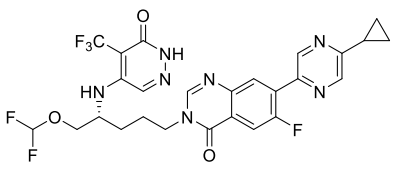
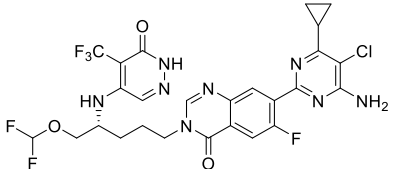
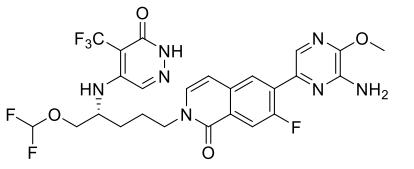
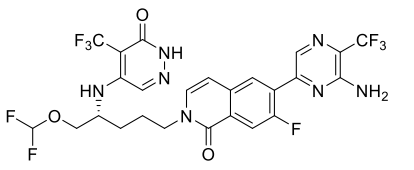
		3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 621,3 [M+H] ⁺ .
372		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,23 (d, J = 36,2 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,24 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,37 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,90 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,51 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 606,1 [M+H] ⁺ .
373		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,90 – 8,73 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,60 (m, 3H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 621,9 [M+H] ⁺ .
374		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,34 (m, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,54 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 368,1 [M+H] ⁺ .
375		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,45 (m, 2H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,54 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 641,1 [M+H] ⁺ .
376		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,58 (br s, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 620,3 [M+H] ⁺ .

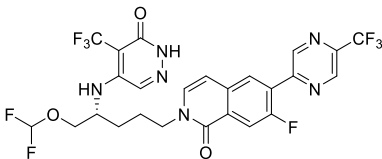
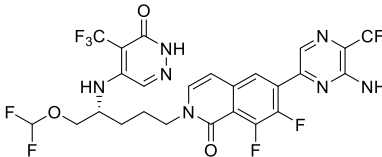
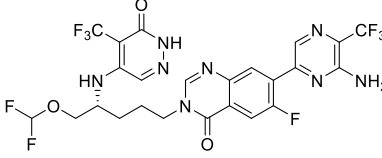
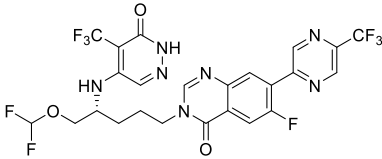
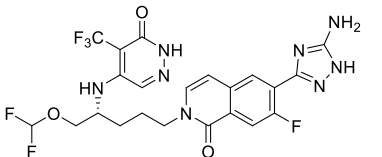
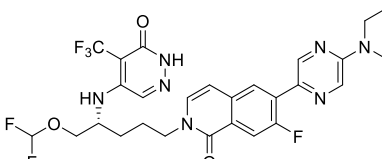
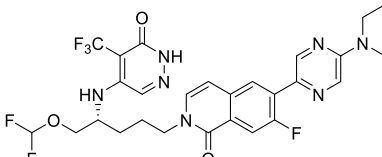
377		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,87 – 6,45 (m, 2H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 605,3 [M+H]⁺.
378		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 604,3 [M+H]⁺.
379		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 – 7,90 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 638,3 [M+H]⁺.
380		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 637,3 [M+H]⁺.
381		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 – 6,46 (m, 2H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,51 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 589,2 [M+H]⁺.
382		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,43 – 6,36 (m, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,55 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 624,3 [M+H]⁺.

383		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,59 (br s, 2H), 7,09 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H). ES/MS m/z: 621,3 [M+H] ⁺ .
384		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,26 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 2H). ES/MS m/z: 606,3 [M+H] ⁺ .
385		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,54 (m, 2H). ES/MS m/z: 639,3 [M+H] ⁺ .
386		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,21 – 9,12 (m, 1H), 8,78 – 8,67 (m, 2H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,44 (m, 2H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,53 (m, 2H). ES/MS m/z: 605,3 [M+H] ⁺ .
387		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,57 (br s, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,52 (m, 2H). ES/MS m/z: 638,3 [M+H] ⁺ .
388		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,21 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,02 – 3,88

395		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 620,1 [M+H]⁺.
396		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,79 – 8,72 (m, 1H), 8,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,85 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 628,0 [M+H]⁺.
397		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,42 (m, 3H), 7,21 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 4H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 654,1 [M+H]⁺.
398		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,43 – 6,35 (m, 1H), 5,67 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 1,88 (p, J = 6,1 Hz, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 560,1 [M+H]⁺.
399		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,21 – 9,14 (m, 1H), 8,41 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 622,1 [M+H]⁺.
400		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 3H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 5,99 (br s, 2H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,85 – 1,68

		(m, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 637,1 [M+H] ⁺ .
401		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,51 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 604,1 [M+H] ⁺ .
402		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,26 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 605,0 [M+H] ⁺ .
403		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,46 – 8,38 (m, 2H), 8,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 623,1 [M+H] ⁺ .
404		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 – 8,65 (m, 3H), 8,59 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,33 – 4,21 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,71 (m, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 606,1 [M+H] ⁺ .
405		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 6,85 – 6,45 (m, 4H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 3H), 1,69 – 1,54 (m, 3H). ES/MS <i>m/z</i> : 620,1 [M+H] ⁺ .

411		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 – 6,99 (m, 3H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,35 (m, 1H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 594,1 [M+H]⁺.
412		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,34 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,85 – 1,67 (m, 2H), 1,69 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 583,1 [M+H]⁺.
413		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 6,65 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H), 1,19 – 1,09 (m, 2H), 1,09 – 1,01 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i>: 596,2 [M+H]⁺.
414		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,39 (br. s, 2H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H), 1,13 – 1,01 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i>: 645,1 [M+H]⁺.
415		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 – 6,57 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 9,6, 3,8 Hz, 1H), 4,33 – 4,17 (m, 2H), 4,04 – 3,80 (m, 7H), 1,90 – 1,46 (m, 5H). ES/MS <i>m/z</i>: 600,2 [M+H]⁺.
416		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 75,5 Hz, 1H), 6,44 – 6,36 (m,

		1H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,60 (hd, J = 13,9, 6,9 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 638,2 [M+H] ⁺ .
417		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,55 – 6,30 (m, 1H), 4,90 – 3,59 (m, 6H), 1,88 – 1,44 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 623,3 [M+H] ⁺ .
418		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (bs, 2H), 6,90 – 6,30 (m, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,09 – 3,80 (m, 4H), 1,85 – 1,50 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 656,2 [M+H] ⁺ .
419		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,17 (bs, 2H), 6,89 – 6,34 (m, 2H), 4,42 – 4,15 (m, 1H), 4,19 – 3,80 (m, 4H), 1,94 – 1,32 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 639,2 [M+H] ⁺ .
420		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,39 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,22 – 7,80 (m, 2H), 6,98 – 6,27 (m, 2H), 4,60 – 3,56 (m, 5H), 1,72 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 624,1 [M+H] ⁺ .
421		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,79 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,45 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,10 – 2,94 (m, 6H), 1,88 – 1,48 (m, 5H). ES/MS <i>m/z</i> : 559,1 [M+H] ⁺ .
422		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 – 7,89 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,30 (m, 3H), 4,51 – 3,29 (m, 13H), 1,94 – 1,36 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 640,2 [M+H] ⁺ .
423		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,86 (bs, 2H), 8,75 – 8,48 (m, 2H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 – 7,83 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,21 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 3,95 (m, 8H), 3,42 (m, 3H), 1,68 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 639,2 [M+H] ⁺ .

424		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,36 – 8,98 (m, 2H), 8,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 – 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,27 (m, 3H), 4,67 – 3,21 (m, 6H), 1,70 (m, 4H). ES/MS <i>m/z</i> : 605,2 [M+H] ⁺ .
425		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,87 – 6,27 (m, 2H), 4,37 – 4,15 (m, 3H), 4,06 – 3,18 (m, 6H), 1,88 – 1,50 (m, 5H). ES/MS <i>m/z</i> : 612,7 [M+H] ⁺ .
426		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 75,4 Hz, 1H), 6,42 – 6,36 (m, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 3,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 605,3 [M+H] ⁺ .

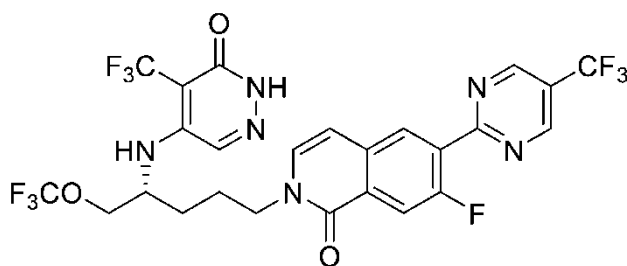
[0608] Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 181 a partir de los materiales de partida correspondientes.

Ej. núm.	Estructura	¹ H NMR/MS [M+H] ⁺
427		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 1,74 (t, J = 16,5 Hz, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 605,2 [M+H] ⁺ .
428		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 3H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 572,3 [M+H] ⁺ .

429		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (dq, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 587,2 [M+H] ⁺ .
430		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,29 (dt, J = 6,9, 3,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,59 (dt, J = 15,7, 7,0 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 591,2 [M+H] ⁺ .
431		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,31 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 4,13 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,77 (dt, J = 12,4, 6,8 Hz, 2H), 1,59 (dt, J = 16,9, 7,9 Hz, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 5731 [M+H] ⁺ .
432		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 9,3, 4,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 606,1 [M+H] ⁺ .
433		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,29 (dt, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 588,1 [M+H] ⁺ .
434		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 1,83 – 1,69

		(m, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H). ES/MS <i>m/z</i> : 589,1 [M+H] ⁺ .
--	--	---

Ejemplo 435: (R)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

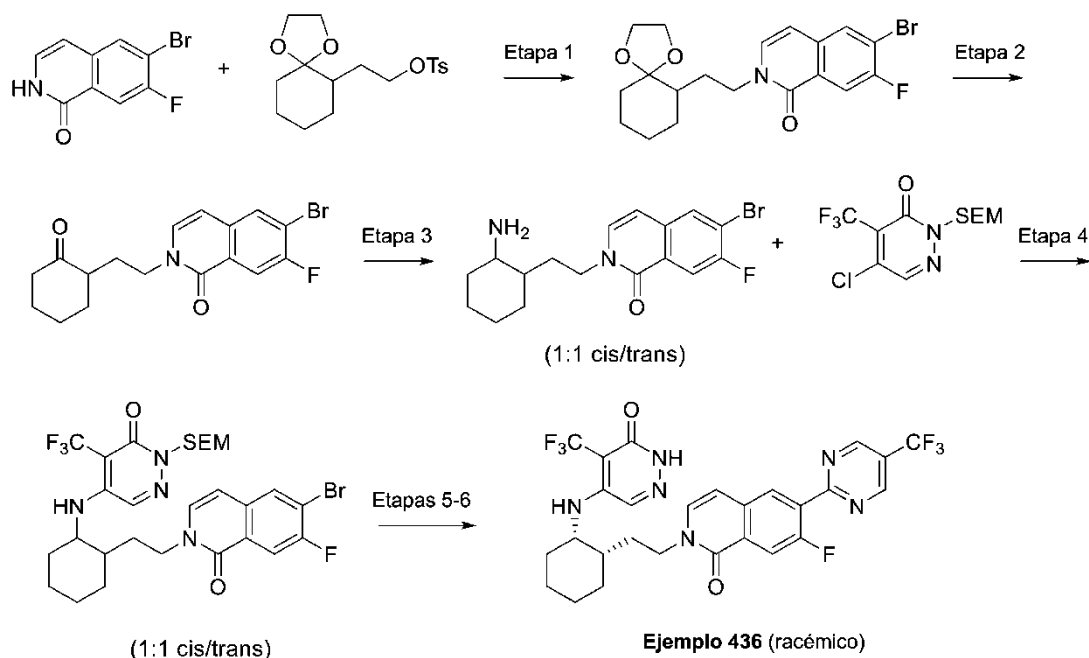


Ejemplo 435

[0609] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 135 con la siguiente modificación en la **Etapas 1**. ¹H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 10,44 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 3H), 1,78 – 1,72 (m, 2H), 1,60 (d, J = 4,9 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 641,2 [M+H]⁺.

[0610] Etapas 1. A una mezcla de ácido (2R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolil]pentanoico (sintetizado como se describe en el **Ejemplo 89**, Etapas 1-3) (40,0 mg, 0,09 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (70,0 mg, 0,27 mmol), Selectfluor (48,0 mg, 0,14 mmol), fluoruro de potasio (21,0 mg, 0,36 mmol) en EtOAc anhidro (1,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron trifluorometiltrimetilsilano (38,0 mg, 0,27 mmol) y 2-fluoropiridina (26,0 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener N-[(1R)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-(trifluorometoximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo. ES/MS *m/z*: 512,9 [M+H]⁺⁺.

Ejemplo 436: (rac)-7-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0611] Etapa 1: Se sintetizó 2-(2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona como se describe en la etapa 2 del Ejemplo 1 usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona y 4-metilbencenosulfonato de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)etilo. ES/MS m/z : 410,2 $[M+H]^+$.

[0612] Etapa 2: Una solución de 2-(2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (644 mg, 1,57 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (237 mg, 0,942 mmol) en tolueno (15,0 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se añadieron NaHCO_3 saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El sólido se tituló con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se filtró para proporcionar 6-bromo-7-fluoro-2-(2-(2-oxociclohexil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona. ES/MS m/z : 366,2 $[M+H]^+$.

[0613] Etapa 3: Una solución de 6-bromo-7-fluoro-2-(2-(2-oxociclohexil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona (550 mg, 1,50 mmol) y formiato de amonio (947 mg, 15 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Al enfriarse, se añadió cianoborohidruro de sodio (472 mg, 7,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se usó 2-(2-(2-aminociclohexil)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa. ES/MS *m/z*: 367,2 [M+H]⁺.

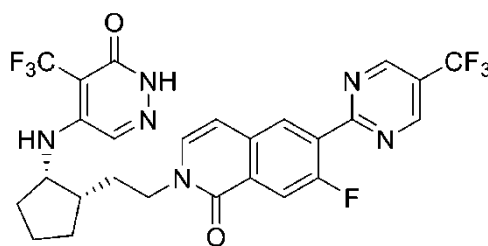
[0614] Etapa 4: Se sintetizó 6-bromo-7-fluoro-2-(2-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazina-4-il)amino)ciclohexil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en la etapa 7 del Ejemplo 5 usando 2-(2-(2-aminociclohexil)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona. ES/MS *m/z*: 659,2 [M+H]⁺.

[0615] Etapa 5: Se sintetizó 7-fluoro-2-(2-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en la etapa 2 del Ejemplo 168 usando 6-bromo-7-fluoro-2-(2-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona. ES/MS *m/z*: 727,3 [M+H]⁺.

[0616] Etapa 6: Se sintetizó (*rac*)-7-fluoro-2-(2-((1*S*,2*S*)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona como se describe en la etapa 3 del Ejemplo 168 usando 7-fluoro-2-(2-(2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. Se aisló el diastereoisómero *cis* después de la purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de

MeCN en agua, 0,1 % de TFA). ES/MS m/z : 597,3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 3H), 1,88 - 1,25 (m, 11H).

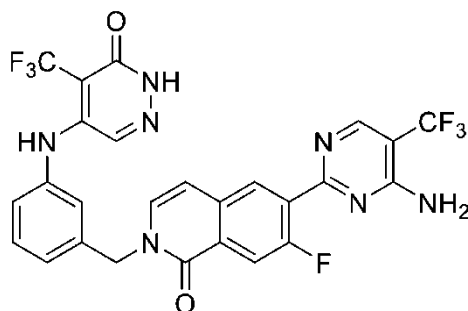
Ejemplo 437: (rac)-7-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 437 (racémico)

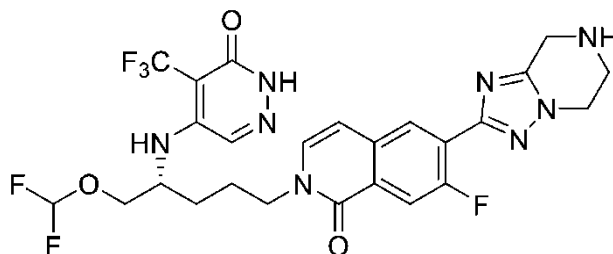
[0617] Se sintetizó (*rac*)-7-fluoro-2-(2-((1*S*,2*S*)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona como se describe en el Ejemplo 436 usando 4-metilbencenosulfonato de 2-(1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-il)etilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)etilo. ES/MS *m/z*: 583,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,08 - 5,98 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 2,16 - 1,43 (m, 9H).

Ejemplo 438: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)benzil)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 438**

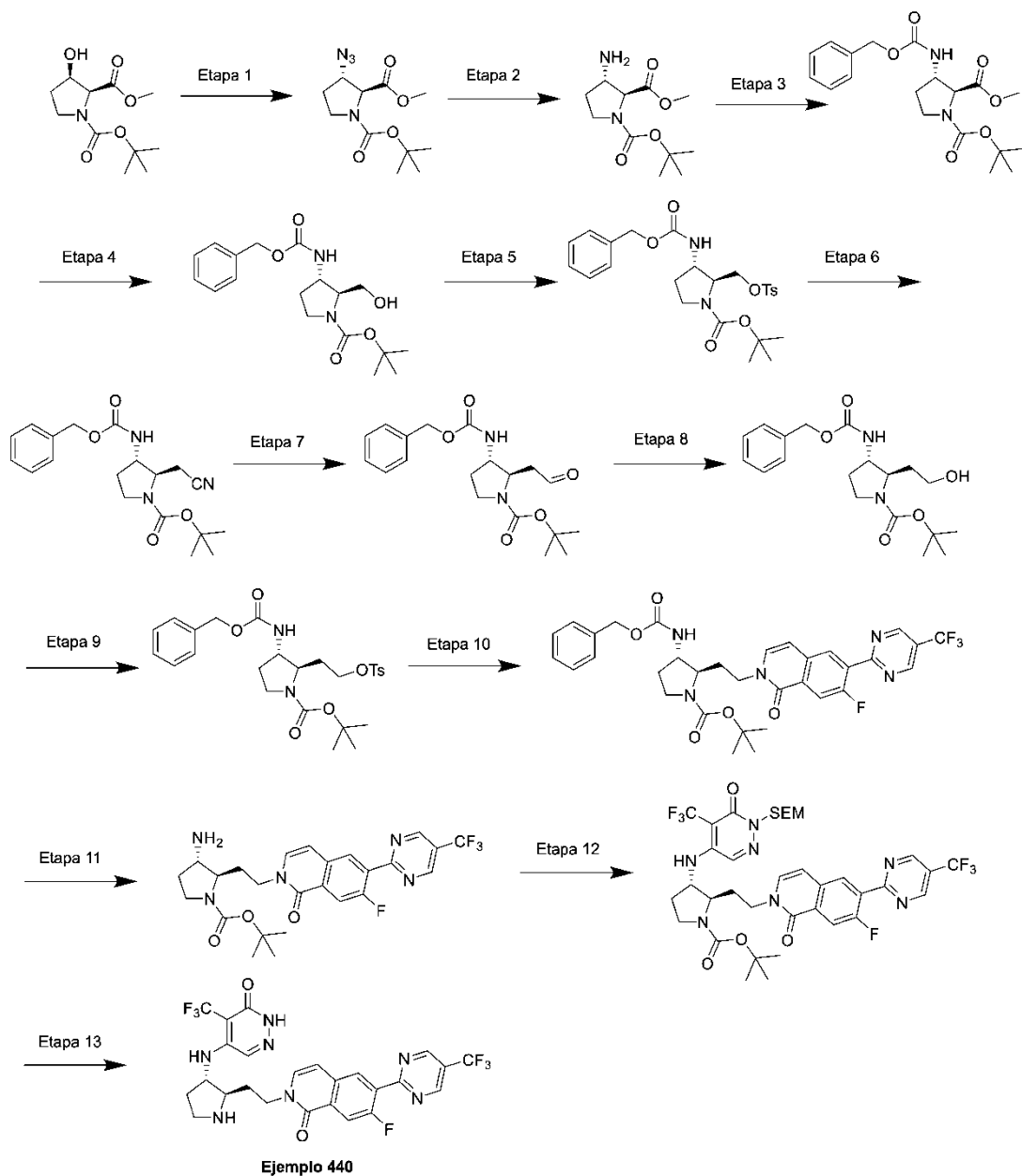
[0618] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 91, usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H). ES/MS m/z : 591,7 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 439: (R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 439**

[0619] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 168, usando 2-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en la etapa 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,64 (s, 2H), 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,45 (m, 2H), 6,44 – 6,34 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 1,87 – 1,45 (m, 4H). ES/MS m/z : 598,5 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 440: Preparación de (S)-6-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona



[0620] Etapa 1. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocaron (2S,3R)-3-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(*terc*-butilo) (3,0 g, 12,0 mmol) y PPh₃ (4,8 g, 18,0 mmol) en THF (20,0 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y a esta mezcla se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,6 ml, 18,0 mmol) en THF (3,0 ml) seguido de la solución de difenilfosforil azida (3,9 ml,

18,0 mmol) en THF (3,0 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **1-(2-metil(2S,3S)-3-azidopirrolidino-1,2-dicarboxilato de terc-butilo)**.

[0621] Etapa 2. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocó (2S,3S)-3-azidopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) y (2,9 g, 11,0 mmol) en MeOH (15,0 ml). La solución se purgó con N₂ seguido por la adición de Pd/C (10 %, 340 mg, 0,320 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ a 1 ATM durante 16 h, y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z*: 245,1 [M+H].

[0622] Etapa 3. A una mezcla de (2S,3S)-3-aminopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) (660 mg, 2,7 mmol) y DIPEA (0,94 ml, 5,4 mmol) se añadió THF (3,0 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C seguido por la adición de cloroformiato de bencilo (50 % en xileno (v/v), 1,2 ml, 4,1 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Al finalizar, la mezcla se cargó sobre el cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2S,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo**. ES/MS *m/z*: 379,1 [M+H].

[0623] Etapa 4. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocó (2S,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) (2,7 g, 7,1 mmol) en THF (30 ml), y la solución se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió borohidruro de litio (2,0 M en THF, 8,9 ml, 18 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después, se inactivó con sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2S,3S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 351,1 [M+H].

[0624] Etapa 5. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocaron (2S,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,3 mmol), trietilamina (8,8 ml, 62 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,4 g, 13 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (77 mg, 0,63 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2S,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 505,2 [M+H].

[0625] Etapa 6. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocó (2S,3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(*p*-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,7 g, 5,4 mmol) en DMSO (35 ml). A este se añadió cianuro de sodio (1,0 g, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La reacción se inactivó con sol. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2R,3S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(cianometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z : 360,1 [M+H].

[0626] Etapa 7. En un matraz de cuello único de fondo redondo de 100 ml se colocó (2R,3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*butilo (1,5 g, 4,2 mmol) en DCM (30 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en DCM, 17 ml, 17 mmol), y la

mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución de sal de tartrato de sodio y potasio y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se llevaron a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z*: 363,1 [M+H].

[0627] Etapa 8. En un matraz de un solo cuello de fondo redondo de 100 ml se colocó (2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,6 mmol) en MeOH (15 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. A esto se añadió borohidruro de sodio (0,27 g, 7,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2R,3S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(2-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 365,1 [M+H].

[0628] Etapa 9. En un vial se colocaron (2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*butilo (30 mg, 0,082 mmol), trietilamina (83 mg, 0,82 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,50 mg, 0,0041 mmol), y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (19 mg, 0,099 mmol) en DCM (2,0 ml). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se cargó en el cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2R,3S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(2-(tosiloxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 519,2 [M+H].

[0629] Etapa 10. En un vial se colocaron (2R,3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-[2-(*p*-tolilsulfoniloxi)etil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*butilo (15 mg, 0,029 mmol), 7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (18 mg, 0,058 mmol) y carbonato de cesio (28 mg,

0,087 mmol) en DMF (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y se cargó sobre el cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % DCM a 100 % MeOH) para dar **(2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 656,4 [M+H].

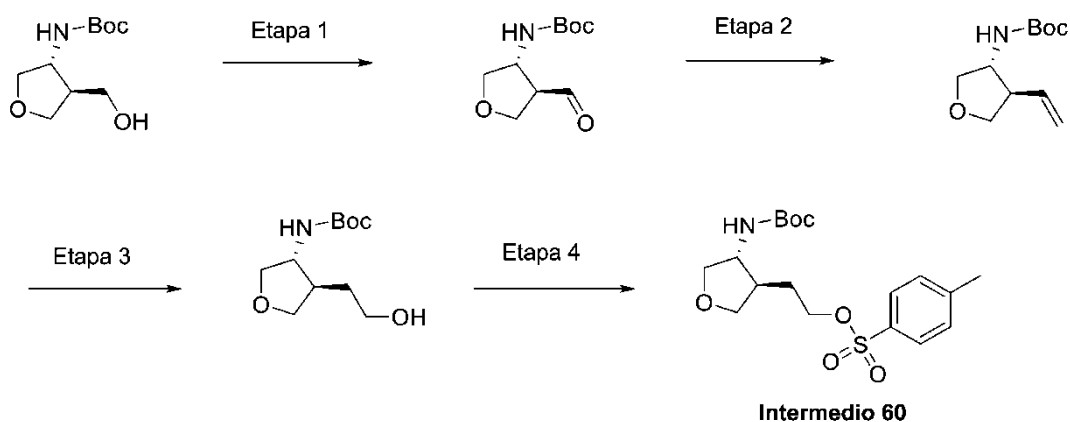
[0630] Etapa 11. En un vial se colocó (2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(2-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 mg, 0,014 mmol) en MeOH (2,0 ml). La solución se purgó con N₂ seguido por la adición de Pd/C (10 %, 2,5 mg, 0,0023 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ a 1 ATM durante 16 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ES/MS *m/z*: 656,4 [M+H].

[0631] Etapa 12. En un vial se colocaron (2R,3S)-3-amino-2-(2-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*butilo (8,0 mg, 0,015 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (6,1 mg, 0,018 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 ml, 0,15 mmol) en DMF (1,0 ml). Después de agitar la mezcla a 80 °C durante 2 h, se cargó sobre el cartucho preempacado de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc, después 100 % de DCM a 100 % de MeOH) para dar **(2R,3S)-2-(2-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)etil)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**. ES/MS *m/z*: 814,3 [M+H].

[0632] Etapa 13. En un vial se colocó (2R,3S)-2-(2-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)etil)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidine-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 mg, 0,0061 mmol) en DCM (1 ml). A esto se añadió TFA (0,0093 ml,

0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se concentró y se volvió a disolver en MeOH (1,0 ml) seguido de la adición de etilendiamina (0,0087 ml, 0,13 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar **7-fluoro-2-(2-((2R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-2-il)etilo)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,30 (s, 2H), 8,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 1H), 3,60 – 3,39 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H). ES/MS m/z : 584,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Intermedio 60: 4-metilbencenosulfonato de (rac) 2-((3R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidrofuran-3-il)etilo



[0633] Etapa 1. Se disolvió (rac) (3R,4S)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,2 mmol) en DCM (30 ml) en un matraz y se enfrió a 0 °C bajo N_2 . Se añadió DMSO (1,96 ml, 27,6 mmol), seguido de trietilamina (3,85 ml, 27,6 mmol), después, complejo de trióxido de azufre piridina (2,93 g, 18,4 mmol). Se eliminó la línea N_2 y se dejó que la reacción alcanzara gradualmente temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al finalizar, se añadió agua y la reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo 3x en DCM. Los extractos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en

hexano como eluyente y detección ELS para dar **(rac) ((3R,4R)-4-formiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo** como un aceite incoloro. ES/MS m/z : 238,1 $[M+Na]^+$.

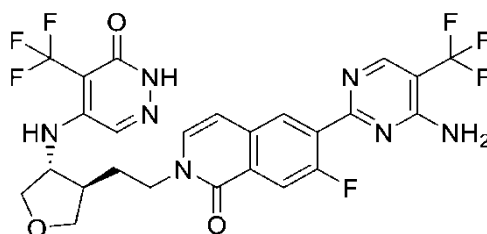
[0634] Etapa 2. Se suspendió bromuro de metil(trifenil)fosfonio (1,08 g, 3,02 mmol) en THF (6,0 ml) y se enfrió en un baño de hielo bajo N_2 . Se añadió NaHMDS (solución 1M en THF; 3,48 ml, 3,48 mmol) gradualmente. La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se enfrió nuevamente a 0 °C. Se añadió en porciones una solución de **(rac) ((3R,4R)-4-formiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo** (500 mg, 2,32 mmol) en THF (3 ml). Después de la adición, se eliminó la línea N_2 y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al finalizar, se añadió agua y la reacción se vertió en NH_4Cl acuoso y se extrajo 3x en EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en hexano como eluyente y detección ELS para dar **(rac)(3R,4R)-4-viniltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo** como un aceite incoloro. ES/MS m/z : 236,2 $[M+Na]^+$.

[0635] Etapa 3. Se combinó **(rac) ((3R,4R)-4-viniltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo** (370 mg, 1,73 mmol) con clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (80 mg, 0,089 mmol) en THF (6 ml) en un vial y se enfrió a 0 °C bajo N_2 . Se añadió catecolborano (solución 1M en THF; 3,47 ml, 3,47 mmol) gota a gota. Después de la adición, se eliminó la línea N_2 y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, después, se trató con $NaHCO_3$ acuoso (3 ml), H_2O_2 (30 % acuoso); 1,0 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Al finalizar, la reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo 3x en EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en hexano como eluyente y detección ELS para dar **(rac)**

((3R, 4R)-4-(2-hidroxietil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo como un aceite ámbar. ES/MS m/z : 254,2 $[M+Na]^+$.

[0636] Etapa 4. Se trató (*rac*) ((3R,4R)-4-(2-hidroxietil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo siguiendo el **Ejemplo 1, Etapa 1** para proporcionar (*rac*) **4-metilbencenosulfonato de 2-((3R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidrofuran-3-il)etilo**, ES/MS m/z : 408,3 $[M+Na]^+$.

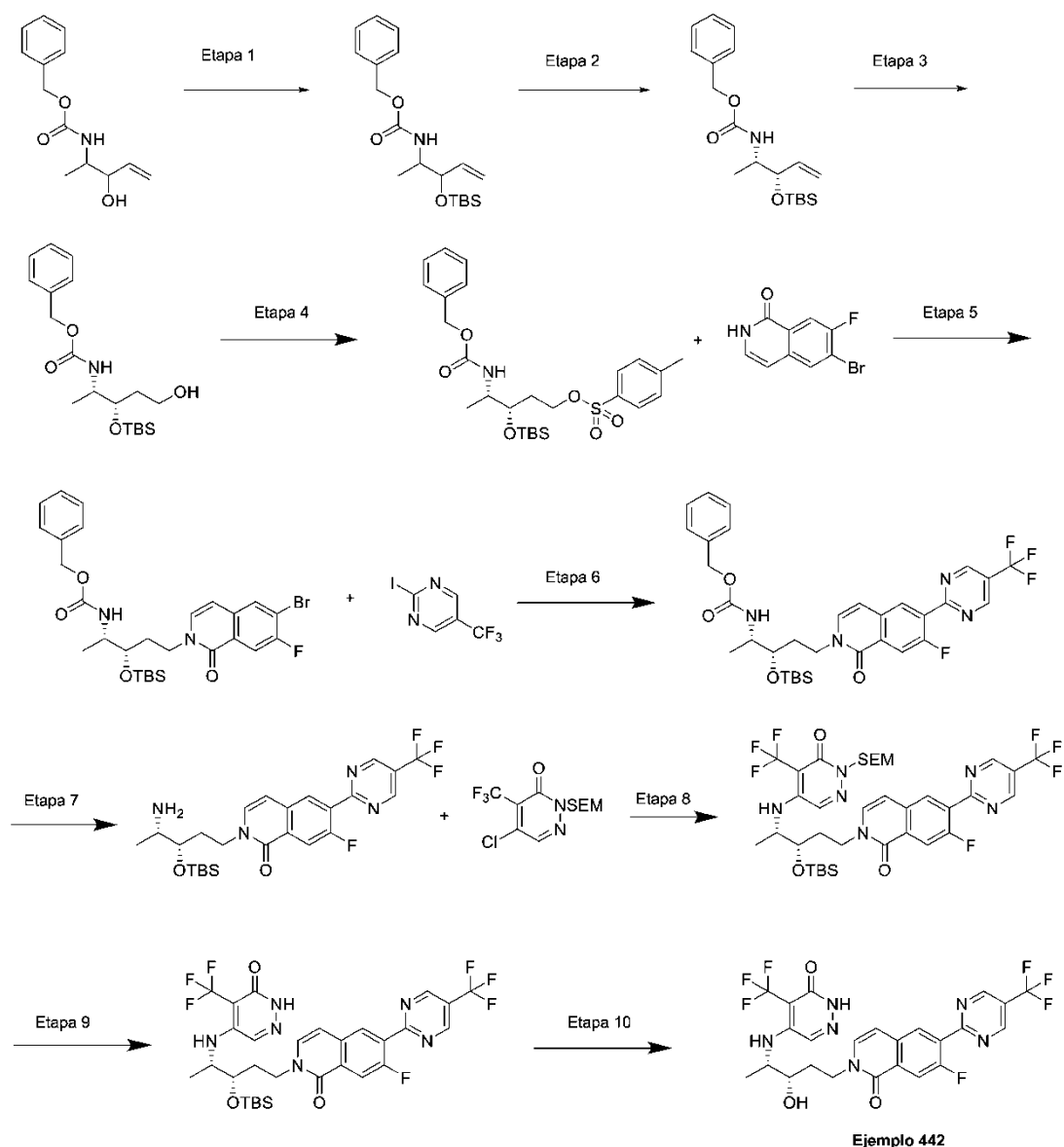
Ejemplo 441: (rac) 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(2-((3R,4R)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)etil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 441

[0637] El compuesto del título se sintetizó como se describe en **Ejemplo 17**, usando (*rac*) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3R,4R)-4-(terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidrofuran-3-il)etilo y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en **Etapa 1**, y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,09 – 6,83 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 1H), 4,24 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,91 (m, 4H), 3,55 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 2,38 (td, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 1,96 (dq, J = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H). ES/MS m/z : 600,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 442: 7-fluoro-2-((3S, 4S)-3-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-



[0638] Etapa 1. Se disolvió (3-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de bencilo, aislado como una mezcla de isómeros de una preparación de literatura (17 g, 72,2 mmol) en THF (119 ml). Se añadió imidazol (9,84 g, 144 mmol) seguido de TBSCl (13,0 g, 86,7 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en éter de petróleo como eluyente y detección ELS proporcionó **(3-(terc-butildimetilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo** como una mezcla de isómeros. ES/MS *m/z*: 350,2 [M+H]⁺.

[0639] Etapa 2. Se separó (3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo mediante SFC prep. quiral de fase inversa (Chiralpak AD, 0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ en MeOH) para dar **((2S, 3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo**, ES/MS m/z : 350,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0640] Etapa 3. Se trató (2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo se trató siguiendo el método usado en **Intermedio 60, Etapa 3** para proporcionar **((2S, 3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentan-2-il)carbamato de bencilo**, ES/MS m/z : 368,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0641] Etapa 4. Se trató (2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentan-2-il)carbamato de bencilo siguiendo el método usado en el **Ejemplo 1, etapa 1** para proporcionar **4-metilbencenosulfonato de (3S,4S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentilo**, ES/MS m/z : 522,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0642] Etapa 5. Se trató 4-metilbencenosulfonato de (3S,4S)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentilo siguiendo el método usado en el **Ejemplo 1, Etapa 2** usando 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona para proporcionar **((2S,3S)-5-(6-bromo-7-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-2-il)carbamato de bencilo** ES/MS m/z : 591,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0643] Etapa 6. Se trató ((2S,3S)-5-(6-bromo-7-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentan-2-il)carbamato de bencilo siguiendo el método usado en el **Ejemplo 17, Etapa 3**, usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina. Se añadió XPhos Pd G4 (0,1 equiv.) junto con el haluro de arilo y la reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **(2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)pentan-2-il)carbamato de bencilo**. ES/MS m/z : 659,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0644] Etapa 7. Una solución de ((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(7-fluoro-1-oxo-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-2(1H)-il)pentan-2-il)carbamato de bencilo (80 mg, 0,121 mmol) en EtOH (2 ml) y EtOAc (2 ml) se añadió a Pd/C al 10 % en un matraz purgado con N₂. El matraz se evacuó y se purgó con N₂, después se ajustó con un globo lleno de H₂ y se agitó bajo una atmósfera de H₂. Al finalizar, la reacción se evacuó y se purgó con N₂ y después se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró para dar **2-((3S,4S)-4-amino-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ES/MS *m/z*: 525,3 [M+H]⁺.

[0645] Etapa 8. Se trató 2-((3S,4S)-4-amino-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona siguiendo el método usado en el **Ejemplo 1, Etapa 5** para dar **2-((3S,4S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**, ES/MS *m/z*: 817,3 [M+H]⁺.

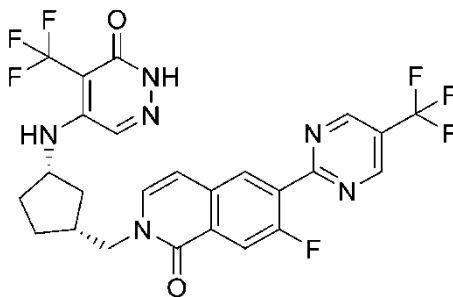
[0646] Etapa 9. Se sometió 2-((3S,4S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona a las condiciones en el **Ejemplo 1, etapa 6**. Después de la concentración, el residuo se sometió a tratamiento acuoso para dar el crudo **2-((3S,4S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**, que se usó directamente en la etapa posterior. ES/MS *m/z*: 687,3 [M+H]⁺.

[0647] Etapa 10. Se disolvió 2-((3S,4S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (43 mg, 0,062 mmol) en THF

(0,6 ml) y se trató con TBAF (solución 1 M en THF; 0,081 ml, 0,081 mmol). Después de 1 hora, la reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo 3x en EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título, **7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,27 – 6,17 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 4,08 – 3,90 (m, 2H), 3,57 (dt, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 573,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 443: 7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

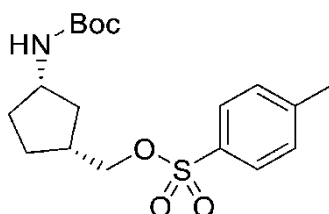


Ejemplo 443

[0648] El compuesto del título se preparó siguiendo el método usado para el **Ejemplo 17**, comenzando con 4-metilbencenosulfonato de ((1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en la **Etapa 1** y usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 4,18 (dt, J = 15,5, 7,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H),

2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,78 – 1,61 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H).
ES/MS m/z : 569,3 $[M+H]^+$.

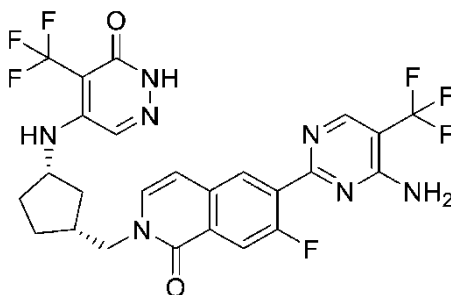
Intermedio 61: 4 metilbencenosulfonato de ((1R, 3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo



Intermedio 61

[0649] El compuesto del título se preparó siguiendo el **Ejemplo 1, Etapa 1**, comenzando con N-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo para proporcionar **4 metilbencenosulfonato de ((1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo**. ES/MS m/z : 392,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 444: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

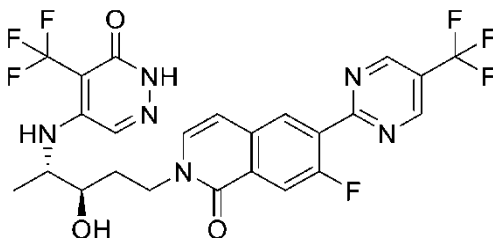


Ejemplo 444

[0650] El compuesto del título se preparó siguiendo el método usado para el **Ejemplo 17**, comenzando con 4-metilbencenosulfonato de ((1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en la **Etapa 1** y usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H),

8,65 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,37 – 7,21 (br. m, 2H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,59 – 6,50 (m, 1H), 4,17 (h, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 13,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,0, 7,6$ Hz, 1H), 2,42 (dt, $J = 14,7, 7,3$ Hz, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,78 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,40 (m, 2H). ES/MS m/z : 584,3 $[M+H]^+$.

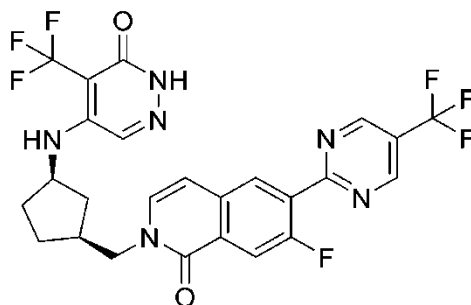
Ejemplo 445: 7-fluoro-2-(((3R, 4S)-3-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 445

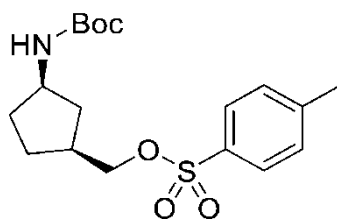
[0651] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 442, usando (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de bencilo aislado de la Etapa 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,32 – 6,21 (m, 1H), 4,17 (ddd, $J = 13,3, 8,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,08 – 3,93 (m, 2H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ES/MS m/z : 573,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 446: 7-fluoro-2-(((1S, 3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 446**

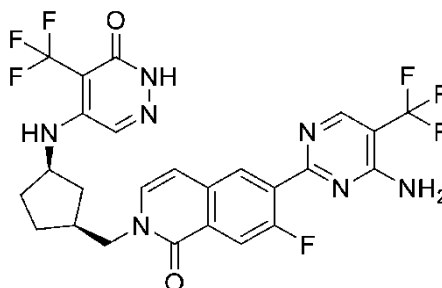
[0652] El compuesto del título se preparó siguiendo el método usado para el **Ejemplo 17**, comenzando con 4-metilbencenosulfonato de ((1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en la **Etapa 1** y usando 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 – 6,51 (m, 1H), 4,18 (h, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,89 – 1,61 (m, 2H), 1,60 – 1,38 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 569,3 [M+H]⁺.

Intermedio 62: 4 metilbencenosulfonato de ((1S, 3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo

**Intermedio 62**

[0653] El compuesto del título se preparó siguiendo el **Ejemplo 1, Etapa 1**, comenzando con N-[(1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo para proporcionar **4-metilbencenosulfonato de ((1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo**. ES/MS *m/z*: 392,1 [M+Na]⁺.

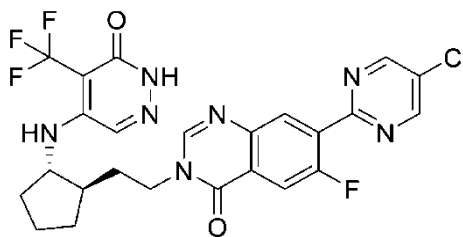
Ejemplo 447: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1S,3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 447

[0654] El compuesto del título se preparó siguiendo el método usado para el **Ejemplo 17**, comenzando con 4-metilbencenosulfonato de ((1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)metilo y 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en la **Etapa 1** y usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10 – 7,37 (m, 3H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 – 6,51 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,88 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,38 (m, 2H). ES/MS m/z : 584,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

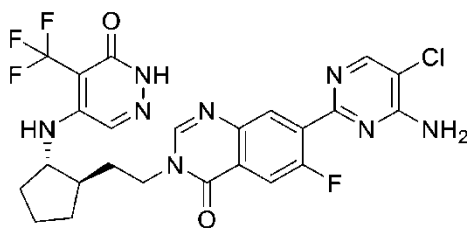
Ejemplo 448: 7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-(((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 448

[0655] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el **Ejemplo 17**, usando 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en la **Etapa 1**, y 2,5-dicloropirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina en la **Etapa 3**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,10 – 1,85 (m, 4H), 1,73 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,29 (dq, J = 12,0, 8,6, 8,2 Hz, 1H). ES/MS m/z : 550,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

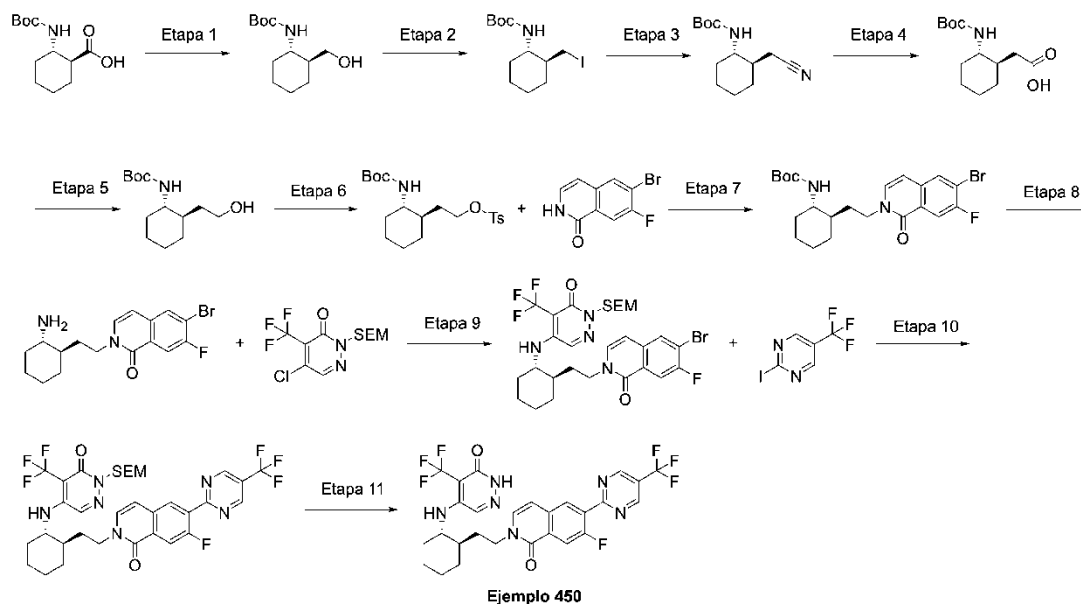
Ejemplo 449: 7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 449

[0656] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el **Ejemplo 17**, usando 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etil y 7-bromo-6-fluoro-1H-quinazolin-4-ona en la **Etapa 1**, y N-terc-butoxicarbonil-N-(2,5-dicloropirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina la **Etapa 3**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,19 (m, 2H), 6,56 – 6,41 (m, 1H), 4,09 – 3,94 (m, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 4H), 1,74 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 1H). ES/MS m/z : 565,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 450: Preparación de 7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]etilo]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0657] Etapa 1. En un matraz se colocó ácido (1S,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (2000 mg, 8,2 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 24,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (1,2 ml, 12,3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se filtró después para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (933 mg, 24,7 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se inactivó mediante la adición lenta de sol. ac. de NH₄Cl saturado. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S, 2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: m/z 230,08 [M+H]⁺.

[0658] Etapa 2. Se añadió yodo (2,02 g, 7,96 mmol) a una solución de trifenilfosfina (2,09 g, 7,96 mmol) e imidazol (0,542 g, 7,96 mmol) en DCM (27 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se forma una solución (30 minutos), después se añade N-[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,522 g, 6,64 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con bisulfito de sodio acuoso saturado y después salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc/hexano (0 a 100 %) como eluyente para dar **N-[(1S,2S)-2-(yodometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 340,02 [M+H]⁺.

[0659] Etapa 3. A una suspensión de N-[(1S,2S)-2-(yodometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1841 mg, 5,43 mmol) en acetonitrilo (53,0 ml) se añadió *n*-Bu₄NCN a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción después se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar **N-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo** que se usó sin purificación adicional ES/MS: m/z 239,09 [M+H]⁺.

[0660] Etapa 4. Se añadió NaOH acuoso (5,12 g, 128 mmol, 6 M) a una solución de N-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1290 mg, 5,41 mmol) en EtOH (21 ml). La suspensión se calentó a 80 °C durante la noche. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo. Después, la fase acuosa se acidificó con HCl 6 M a pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (2x100 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar **ácido 2-[(1R,2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]acético** que se usó sin purificación adicional. ES/MS: m/z 258,09 [M+H]⁺.

[0661] Etapa 5. En un matraz se colocó ácido 2-[(1R,2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]acético (833 mg, 3,24 mmol) y trietilamina (1,35 ml,

9,71 mmol) en THF (16,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió cloroformiato de etilo (0,47 ml, 4,86 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se filtró después para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mixto se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro de sodio (367 mg, 9,71 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de que la mezcla se agitó durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **N-[(1S,2R)-2-(2-hidroxietil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: *m/z* 244,14 [M+H]⁺.

[0662] Etapa 6. A una solución agitada de N-[(1S,2R)-2-(2-hidroxietil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (445 mg, 1,83 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,49 mmol) en diclorometano (18 ml) a 0 °C se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (558 mg, 2,93 mmol), DMAP (13,2 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **4-metilbencenosulfonato de 2-[(1R, 2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]etilo**. ES/MS: *m/z* 398,18 [M+H]⁺.

[0663] Etapa 7. A una mezcla de 6-bromo-2H-isoquinolin-1-ona (360,0 mg, 1,49 mmol) y 2-[(1R,2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]etilo de 4-metilbencenosulfonato (537 mg, 1,35 mmol) en DMF (12 ml) se añadió Cs₂CO₃ (880 mg, 2,70 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El residuo

crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EA en 0-100 % de hexanos para obtener **N-[(1S,2R)-2-[2-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)etil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS: m/z 469,10 $[M+H]^+$.

[0664] Etapa 8. A una solución de N-[(1S,2R)-2-[2-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)etil]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (207 mg, 0,443 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,67 ml, 8,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Al finalizar, el solvente se eliminó a presión reducida para producir **2-(2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona** que se usó sin purificación adicional. ES/MS: m/z 369,67 $[M+H]^+$.

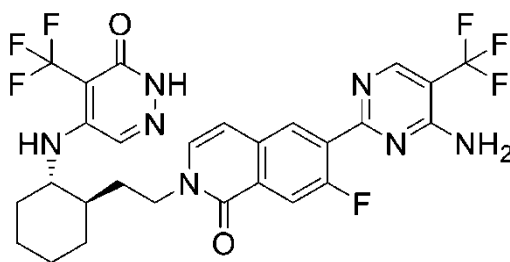
[0665] Etapa 9. Una mezcla de 2-(2-((1R,2S)-2-aminociclohexil)etil)-6-bromo-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (213 mg, 0,443 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (432 mg, 1,18 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,90 ml, 5,22 mmol) en DMF (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna que se eluyó con EtOAc en 0-100 % de hexanos para obtener **6-bromo-7-fluoro-2-[2-((1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil)etil]isoquinolin-1-ona** ES/MS: m/z 660,33 $[M+H]^+$.

[0666] Etapa 10. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2-[2-((1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil)etil]isoquinolin-1-ona de metilo (75 mg, 0,114 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (10 mg, 0,014 mmol), acetato potásico (33,5 mg, 0,341 mmol) y bis(pinacolato)diboro (43,3 mg, 0,171 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno seco y se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y

se añadieron carbonato de sodio acuoso 2 M (0,125 ml, 0,249 mmol), 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (46,7 mg, 0,171 mmol) y CataCXlum Pd G4 (8 mg, 0,011 mmol). La mezcla se burbujeó con gas nitrógeno seco y se agitó a 80 °C durante 3 h. Después, la reacción se enfrió, diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. Los volátiles se evaporaron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]etil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS *m/z*: 727,21 [M+H]⁺.

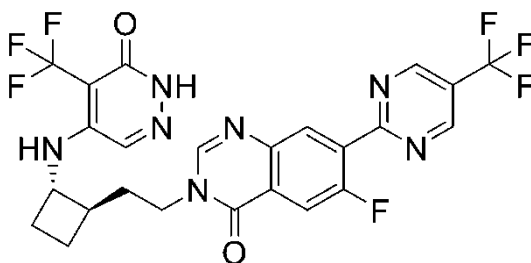
[0667] Etapa 11. En un vial se colocaron 7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]etil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (82,6 mg, 0,114 mmol) y ácido trifluoroacético (0,3 ml, 3,98 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y después se concentró al vacío. El producto crudo resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió etilendiamina (0,266 ml, 3,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos y después se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]etil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 – 6,26 (m, 1H), 4,02 – 3,99 (m, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 1H), 2,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 3H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 2H), 1,25 – 1,01 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 597,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 451: **6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]etil]isoquinolin-1-ona**

**Ejemplo 451**

[0668] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 450, usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,48 – 6,23 (m, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 3H), 1,53 – 1,30 (m, 3H), 1,23 – 1,04 (m, 2H). ES/MS m/z : 612,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

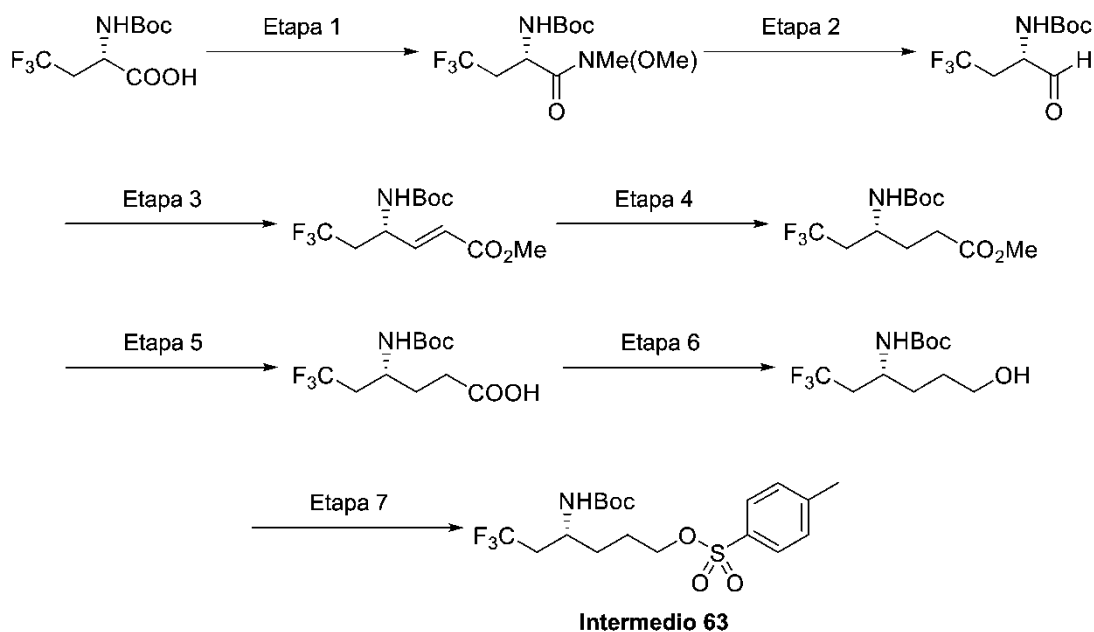
Ejemplo 452: 6-fluoro-3-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclobutil]etil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona

**Ejemplo 452**

[0669] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 450, usando ácido (1S,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido (1S,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico y 7-bromo-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,49 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 1H), 4,08 – 3,86 (m, 3H),

2,66 – 2,52 (m, 1H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 3H), 1,40 – 1,21 (m, 1H). ES/MS m/z : 570,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 63: Preparación de (R)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexil 4-metilbencenosulfonato



[0670] Etapa 1. En un vial se colocaron ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico (2,73 g, 10,6 mmol) y THF (16,0 ml). Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,70 g, 10,5 mmol) en porciones durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,932 g, 9,55 mmol) y DIPEA (1,66 ml, 9,55 mmol) en DMF (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, seguido por concentración *in vacuo*. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con 1 M de HCl acuoso (2 x 50 ml), NaHCO₃ saturado ac. (2 x 50 ml) y salmuera (50,0 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró *in vacuo* para dar **(S)-(4,4,4-trifluoro-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert* butilo**.

[0671] Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió LiAlH₄ (0,444 g, 11,7 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una

solución de (S)-(4,4,4-trifluoro-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,56 g, 10,6 mmol) en Et₂O (20 ml) de tal manera que la temperatura interna no supere los 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de EtOAc (20,0 ml) seguido de bisulfato de potasio acuoso al 5 % (20 ml), manteniendo la temperatura interna < 5 °C. La mezcla de reacción después se lavó con 1 M de HCl ac. (2 x 40 ml), NaHCO₃ saturado ac. (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró in vacuo para dar **(S)-(4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert* butilo**.

[0672] Etapa 3. En un vial se colocó acetato de metilo (trifenilfosforílico) (4,26 g, 12,7 mmol) y (S)-(4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il) carbamato de *tert*-butilo (2,56 g, 10,6 mmol) en Et₂O (45 ml) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido se eliminó por filtración y la solución se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **(S,E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohex-2-enoato de metilo**.

[0673] Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 200 ml se colocó (S,E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohex-2-enoato de metilo (8,11 mg, 2,73 mmol) y Pd al 10 % sobre C (290 mg) en EtOH (25 ml). La reacción se colocó bajo un globo de hidrógeno y se agitó durante 6 h. La reacción se filtró sobre Celite® y se enjuagó con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se concentró para dar **(R)-4-((*terc*butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoato de metilo**.

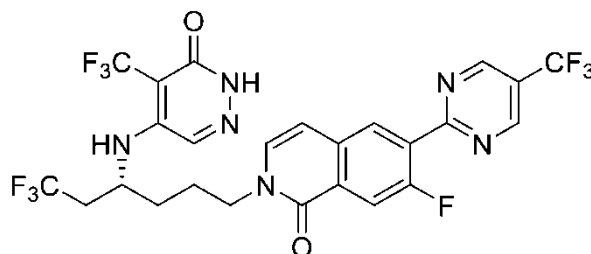
[0674] Etapa 5. En un vial se colocó (R)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoato de metilo (816 mg, 2,73 mmol) e hidróxido sódico (545 mg, 13,6 mmol) en 5:2 metanol/agua (20 ml). La solución se agitó durante 1 hora y después se diluyó con agua (100 ml), y se lavó con DCM (2 x 50 ml). La solución acuosa se acidificó a pH = 4 con HCl 1M y, después, se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron y se concentraron para dar **ácido (R)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoico**.

[0675] Etapa 6. En un vial se colocaron ácido (R)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexanoico (861 mg, 3,02 mmol), trietilamina (0,421 ml, 3,02 mmol) y THF (30,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió cloroformiato de etilo (0,289 ml, 3,02 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, la reacción se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (343 mg, 9,05 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **(R)-(1,1,1-trifluoro-6-hidroxihexan-3-il)carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS *m/z*: 215,9 [M-*tBu*+1]

[0676] Etapa 7. En un vial se colocaron (R)-(1,1,1-trifluoro-6-hidroxihexan-3-il)carbamato de *tert*-butilo (436 mg, 1,61 mmol) y trietilamina (0,448 ml, 3,21 mmol) en DCM (8,0 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (337 mg, 1,77 mmol) y unos pocos cristales de DMAP. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y, después, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **ácido (R)-(1,1,1-trifluoro-6-(tosiloxi)hexan-3-il)carbámico**. ES/MS *m/z*: 370,1 [M+H]

Ejemplo 453: (R)-7-fluoro-2-(6,6,6-trifluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



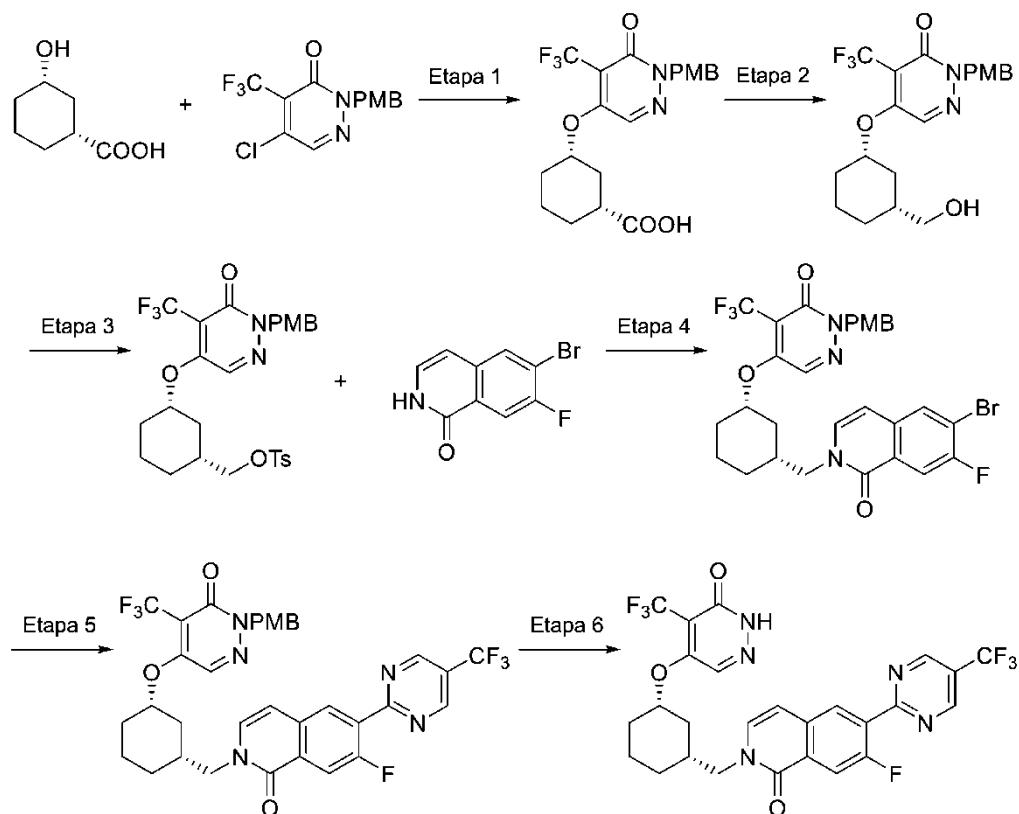
Ejemplo 453

[0677] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapas 1. Se usó 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona y 4-metilbencenosulfonato de (R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-6,6,6-trifluorohexilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)pentilo]

Etapas 3. Se usó 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 20 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,62 – 6,52 (m, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 1H), 4,07 – 3,89 (m, 1H), 2,90 – 2,67 (m, 1H), 2,68 – 2,46 (m, 1H), 1,85 – 1,46 (m, 3H). ES/MS m/z : 625,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 454: Síntesis de 7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 454

[0678] Etapa 1. Se añadieron en un vial MTBE (1,50 ml) y KOtBu (374 mg, 3,33 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ácido (1R,3S)-3-hidroxyciclohexancarboxílico (200 mg, 1,39 mmol) en DMF (1,50 ml) gota a gota y se agitó durante 30 minutos, en cuyo punto se añadió 5-cloro-2-[(4-metoxifenil) metil]-4-(trifluorometil)piridazin-3-ona (442 mg, 1,39 mmol) en una sola porción y se agitó durante 16 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH ~5 usando HCl 1M. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexano) dio **ácido (1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4 il]oxiciclohexanocarboxílico**. ES/MS *m/z*: 427,1 [M+1]

[0679] Etapa 2. En un vial se colocaron ácido (1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4 il]oxiciclohexancarboxílico (515 mg, 1,21 mmol), trietilamina (0,185 ml, 1,33 mmol) y THF (12,0 ml). La mezcla se

enfrió hasta 0 °C y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió cloroformiato de etilo (0,116 ml, 1,21 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, la reacción se filtró para eliminar el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado que contenía el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de borohidruro sódico (137 mg, 3,62 mmol) en 20 % de THF acuoso (10,0 ml) mantenido a 10 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 1N hasta pH ~4. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para dar **5-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclohexoxi]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)piridazina-3-ona**. ES/MS *m/z*: 413,1 [M+1]

[0680] Etapa 3. En un vial se colocaron 5-[(1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclohexoxi]-2-[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)piridazin-3-ona de terc-butilo (260 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (0,176 ml, 1,26 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (144 mg, 0,76 mmol) y unos pocos cristales de DMAP. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y, después, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexano a 100 % de EtOAc) para dar **4-metilbencenosulfonato de [(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metilo**. ES/MS *m/z*: 567,1 [M+H]

[0681] Etapa 4. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona (133 mg, 0,55 mmol), 4-metilbencenosulfonato de [(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metilo (312 mg, 0,55 mmol) y carbonato de cesio (358 mg, 1,01 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para

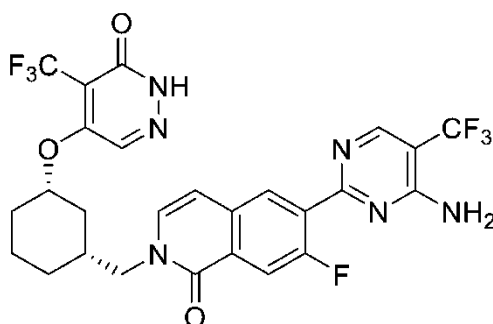
dar **6-bromo-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metilo]-1-ona**. ES/MS *m/z*: 638,0 [M+2+H]⁺.

[0682] Etapa 5. En un vial se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,157 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (25,7 mg, 0,031 mmol), acetato de potasio (46,3 mg, 0,471 mmol) y bis(pinacolato)diboro (60 mg, 0,236 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 minutos y se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió cataCXium Pd G4 (23,3 mg, 0,031 mmol) seguido por la adición de carbonato sódico acuoso 2 M (0,24 ml, 0,471 mmol) y 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (65 mg, 0,236 mmol). Después, la reacción se agitó durante una hora adicional a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexano) para obtener **[2-[7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metilo]-1-oxo-6-isoquinolil]pirimidin-5-il]**. ES/MS *m/z*: 704,3 [M+H]

[0683] Etapa 6. En un vial se añadió [2-[7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[1-[(4-metoxifenil)metil]-6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-4-il]oxiciclohexil]metil]-1-oxo-6-isoquinolil]pirimidin-5-il] (111 mg, 0,18 mmol), ácido trifluoroacético (6 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (unas pocas gotas). Al finalizar la reacción se vierte cuidadosamente en una solución de NaHCO₃ saturada (50 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)-6-(5-**

(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,88 – 4,72 (m, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 4H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,42 – 1,20 (m, 3H), 1,10 – 0,97 (m, 1H). ES/MS: m/z 584,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 455: 6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

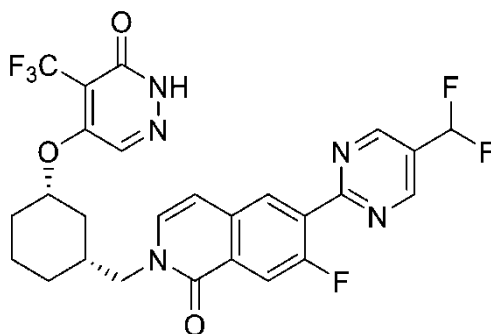


Ejemplo 455

[0684] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 454, con los siguientes cambios:

Etapla 5. Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,89 – 4,72 (m, 1H), 4,01 – 3,78 (m, 2H), 2,15 – 1,96 (m, 4H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,43 – 1,18 (m, 3H), 1,11 – 0,94 (m, 1H). ES/MS m/z : 599,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

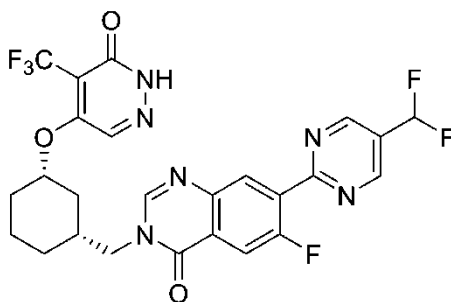
Ejemplo 456: 6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 456**

[0685] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 454, con los siguientes cambios:

Etapas 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,24 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,86 – 4,71 (m, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 4H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,63 – 1,48 (m, 1H), 1,43 – 1,17 (m, 3H), 1,11 – 0,93 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 566,1 [M+H].

Ejemplo 457: 7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona

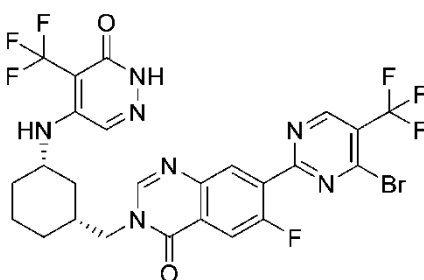
**Ejemplo 457**

[0686] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 454, con los siguientes cambios:

Etapla 4. Se usó 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

Etapla 5. Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 2H), 7,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,81 (m, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,45 – 1,18 (m, 3H), 1,12 – 0,95 (m, 1H). ES/MS m/z : 567,1 [M+H].

Ejemplo 458: 7-(4-bromo-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona

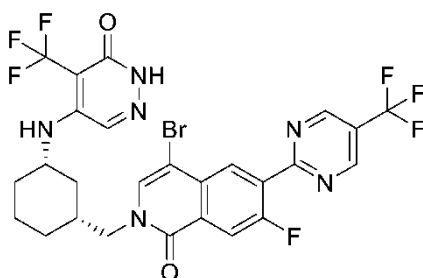


Ejemplo 458

[0687] A una suspensión del **Ejemplo 242** (179 mg, 0,30 mmol) en MeCN (3,9 ml) se añadió CuBr_2 (80 mg, 0,36 mmol) y nitrito de *t*-butilo (60 μl , 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó después hasta 60 °C durante 1 h, y se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2SO_3 saturado acuoso, después salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % v/v de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 7-(4-bromo-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,37 – 6,26 (m, 1H), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,79 –

3,63 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 662,0 [M+H].

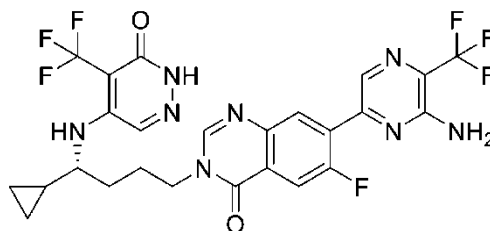
Ejemplo 459: 4-bromo-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 459

[0688] A una solución de **Ejemplo 183** (60,0 mg, 0,103 mmol) en DMSO (0,3 ml) se añadió NBS (27,5 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **4-bromo-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,44 – 6,20 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,73 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,45 – 1,19 (m, 3H), 1,05 – 0,86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 661,0 [M+H].

Ejemplo 460: (R)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

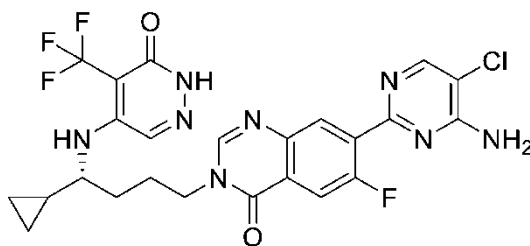
**Ejemplo 460**

[0689] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 1: Se usó 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapas 3: Se usó (*tert*-butoxicarbonil)(6-cloro-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina y se añadieron 10 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,55 – 6,44 (m, 1H), 3,41 – 3,30 (m, 1H), 1,88 – 1,62 (m, 4H), 1,18 – 1,01 (m, 1H), 0,56 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,33 (m, 1H), 0,32 – 0,16 (m, 2H). Un pico de metileno se obstruye por la señal de agua. ES/MS m/z : 599,3 [M+H].

Ejemplo 461: (R)-7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

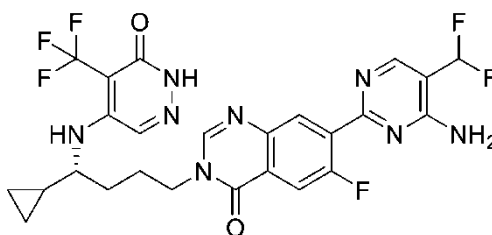
**Ejemplo 461**

[0690] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 1: Se usó 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapas 3: Se usó (*N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(2,5-dicloropirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina y se añadieron 10 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,8 Hz, 4H), 6,58 – 6,42 (m, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,87 – 1,62 (m, 4H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,33 (m, 1H), 0,33 – 0,15 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 565,3 [M+H].

Ejemplo 462: **(*R*)-7-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona**



Ejemplo 462

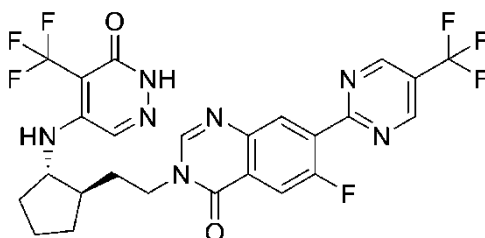
[0691] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 1: Se usó 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapas 3: Se utilizó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina y se añadieron 10 % moles de cataCXium Pd G4 y

carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,10 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,56 – 6,42 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 2H), 3,40 – 3,26 (m, 1H), 1,88 – 1,57 (m, 4H), 1,17 – 1,00 (m, 1H), 0,57 – 0,44 (m, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 1H), 0,33 – 0,15 (m, 2H). ES/MS m/z : 581,4 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 463: 6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 463

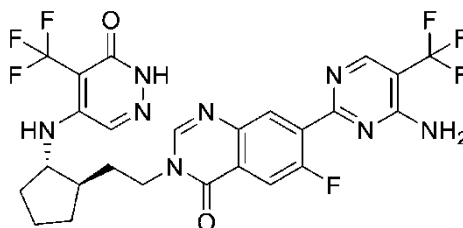
[0692] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapa 1: Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo (Intermedio 28) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil] y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapa 3: Se usó 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 10 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,56 – 6,39

(m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 2,11 – 1,87 (m, 4H), 1,74 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,44 (m, 1H), 1,36 – 1,21 (m, 1H). ES/MS m/z : 584,1 [M+H].

Ejemplo 464: 7-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona



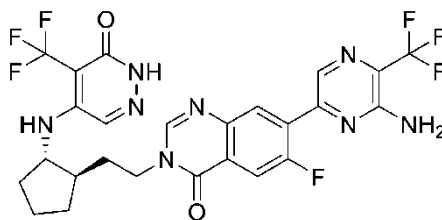
Ejemplo 464

[0693] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapa 1: Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo (**Intermedio 28**) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil] y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapa 3: Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 10 % moles de cataCXim Pd G4 y se añadió carbonato de sodio acuoso 2M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 6,52 – 6,41 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 1H), 2,10 – 1,84 (m, 4H), 1,74 – 1,57 (m, 3H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,29 (dq, J = 12,2, 8,8, 8,3 Hz, 1H). ES/MS m/z : 599,1 [M+H].

Ejemplo 465: 7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona

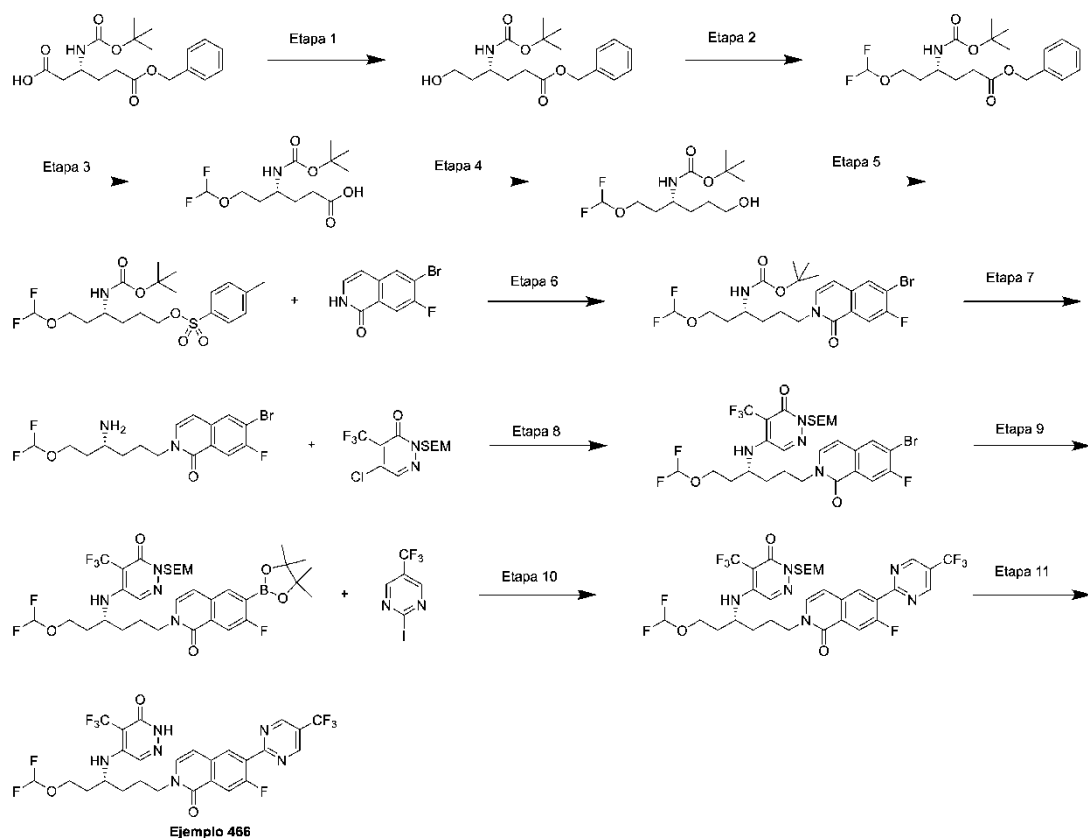
**Ejemplo 465**

[0694] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 17, con los siguientes cambios:

Etapas 1: Se usó 4-metilbencenosulfonato de 2-((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)etilo (**Intermedio 28**) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentil] y 7-bromo-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 6-bromo-8-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-ona.

Etapas 3: Se usó (terc-butoxicarbonil)(6-cloro-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)carbamato de terc-butilo en lugar de 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina y 10 % moles de cataCXium Pd G4 y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,9 equiv.) después de la finalización de la etapa de borilación. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,52 – 6,40 (m, 1H), 2,11 – 1,86 (m, 4H), 1,74 – 1,57 (m, 3H), 1,57 – 1,42 (m, 1H), 1,39 – 1,20 (m, 1H). Un pico de metileno y uno de metino se obstruyen por la señal de agua." ES/MS m/z : 599,1 [M+H].

Ejemplo 466: 2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0695] Etapa 1. Se recogieron ácido (3R)-6-benciloxi-3-(terc-butoxicarbonilamino)-6-oxo-hexanoico (1500 mg, 4,27 mmol) y trietilamina (0,60 ml, 4,27 mmol) en THF (17,5 ml) y se enfriaron a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Mientras se agitaba a 0 °C, se añadió cloroformiato de etilo (0,41 ml, 4,27 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos. La solución se filtra para eliminar el clorhidrato de trietilamina. El filtrado que contiene el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de NaBH₄ (484 mg, 12,8 mmol) en 20 % de THF acuoso (10 ml) mantenido a 10 °C y se dejó agitar durante 30 minutos. Después, la solución se acidificó con HCl 1N hasta pH 4. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **(4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-hidroxi-hexanoato de bencilo**. ES/MS: *m/z* 338,088 [M+H]⁺.

[0696] Etapa 2. Un tubo de centrífuga de plástico se cargó con (4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-hidroxi-hexanoato de bencilo (500 mg, 1,41 mmol), acetato de potasio (1105 mg, 11,3 mmol) y barra de agitación. Se añadió DCM (1,5 ml) y agua (1,5 ml) al tubo de centrífuga y se dejó agitar rápidamente para mezclar completamente. Se añadió [bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (0,88 ml, 5,63 mmol) y la solución se agitó durante la noche. Después, la solución se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo (3x) con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en columna a (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **(4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexanoato de bencilo**. ES/MS: *m/z* 388,173 [M+H]⁺.

[0697] Etapa 3. Un vial se cargó con (4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexanoato de bencilo (338 mg, 0,87 mmol), barra de agitación y MeOH (11,2 ml). A esta solución se añadió 10 % de paladio sobre carbono (92,8 mg, 0,087 mmol). El vial se evacuó y se adecuó con una bolsa de gas llena con H₂ y la solución se dejó agitar durante 4h. Una vez completada la conversión, la reacción se filtró a través de celite, y se concentró para proporcionar **ácido (4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexanoico**. ES/MS: *m/z* 298,003 [M+H]⁺.

[0698] Etapa 4. Se recogieron ácido (4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexanoico (326 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) en THF (4,51 ml) y se enfriaron a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Mientras se agitaba a 0 °C, se añadió cloroformiato de etilo (0,11 ml, 1,1 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. La solución se filtró para eliminar clorhidrato de trietilamina. El filtrado que contiene el anhídrido mezclado se añadió lentamente a una suspensión agitada de NaBH₄ (124 mg, 3,29 mmol) en 20 % de THF acuoso (5 ml) mantenida a 10 °C y se dejó agitar durante 30 min. La solución se acidificó después con HCl 1N hasta pH 4. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con solución de NaOH 2M, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo

se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **N-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)etil]-4-hidroxi-butil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: m/z 284,037 $[M+H]^+$.

[0699] Etapa 5. Se añadieron N-[(1R)-1-[2-(difluorometoxi)etil]-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (227 mg, 0,80 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1 mg, 0,008 mmol) a un vial con barra de agitación y se disolvieron en DCM. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (183 mg, 0,96 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo (3x) con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **4-metilbencenosulfonato de [(4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexil]**. ES/MS: m/z 438,167 $[M+H]^+$.

[0700] Etapa 6. Se cargó un vial con 4-metilbencenosulfonato de [(4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-6-(difluorometoxi)hexil] (243 mg, 0,56 mmol), 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (148 mg, 0,61 mmol), carbonato de cesio (362 mg, 1,11 mmol) y DMF (4,12 ml). Se dejó agitar la reacción durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **N-[(1R)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-[2-(difluorometoxi)etil]butil]carbamato de terc-butilo**. ES/MS: m/z 509,006 $[M+H]^+$.

[0701] Etapa 7. Se cargó un vial con N-[(1R)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-[2-(difluorometoxi)etil]butil]carbamato de *terc*-butilo (172 mg, 0,34 mmol) y DCM (5,35 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (0,26 ml, 3,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para

proporcionar **2-[(4R)-4-amino-6-(difluorometoxi)hexil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 409,652 $[M+H]^+$.

[0702] Etapa 8. Se cargó un vial con 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (191 mg, 0,41 mmol), 2-[(4R)-4-amino-6-(difluorometoxi)hexil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (138 mg, 0,34 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,69 mmol) y DMF (1,32 ml). La reacción se calentó hasta 60 °C y se dejó agitar durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de hexanos → 100 % de EtOAc) para proporcionar **6-bromo-2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 701,133 $[M+H]^+$.

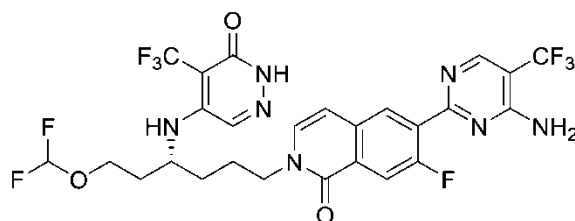
[0703] Etapa 9. Se cargó un vial con 6-bromo-2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (114 mg, 0,16 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (13,5 mg, 0,016 mmol), acetato potásico (48 mg, 0,49 mmol), bis(pinacolato)diboro (62,1 mg, 0,24 mmol) y dioxano (1,9 ml). La reacción se roció con N₂, se calentó a 100 °C, y se dejó agitar durante 1 hora para proporcionar **2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona** en una solución de dioxano que se usará en la siguiente etapa. ES/MS: m/z 747,334 $[M+H]^+$.

[0704] Etapa 10. A la mezcla de reacción de la etapa anterior se añadió 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (62,1 mg, 0,23 mmol), cataCXium Pd G4 (11,2 mg, 0,015 mmol) y solución de carbonato sódico acuoso 2 M (0,23 ml, 0,45 mmol). La reacción se roció con N₂, se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite®, se concentró y purificó mediante columna (100 % de

hexanos $\rightarrow$ 100 % de EtOAc) para proporcionar **2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 767,349 $[M+H]^+$.

[0705] Etapa 11. Un vial se cargó con 2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (68 mg, 0,089 mmol) y DCM (3,89 ml). Ácido trifluoroacético (0,068 ml, 0,89 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar la conversión, la reacción se concentró y se recogió en MeOH (3,89 ml) y se añadió etilendiamina (0,059 ml, 0,89 mmol). La reacción se dejó agitar durante 10 minutos, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,82 – 6,38 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 3H), 3,83 (dtt, $J = 15,4, 9,9, 5,6$ Hz, 2H), 2,03 – 1,48 (m, 4H). ES/MS: m/z 637,33 $[M+H]^+$.

Ejemplo 467: 6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4R)-6-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona

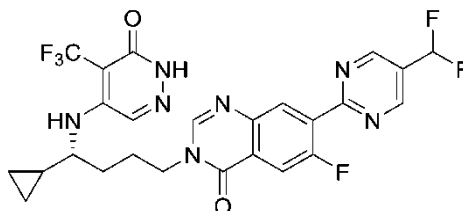


Ejemplo 467

[0706] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 466 con los siguientes cambios:

Etapla 10 Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,32 (m, 3H), 4,12 – 3,93 (m, 3H), 3,82 (dtd, J = 18,6, 10,2, 5,5 Hz, 2H), 2,01 – 1,46 (m, 4H). ES/MS: m/z 652,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 468: 3-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-quinazolin-4-ona



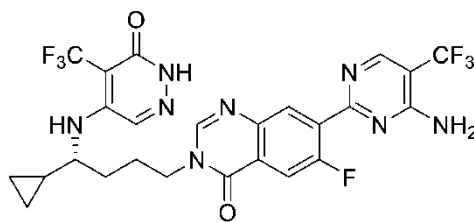
Ejemplo 468

[0707] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapla 1 Se usó 7-bromo-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona en lugar de 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona y la reacción se calentó a 80 C.

Etapla 3 Se usó 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina en lugar de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 9,26 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,73 (d, J = 39,3 Hz, 4H), 1,09 (dt, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 0,57 – 0,19 (m, 4H). ES/MS: m/z 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

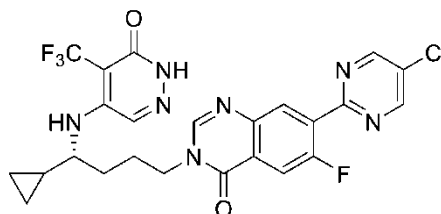
Ejemplo 469: 7-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-fluoro-quinazolin-4-ona

**Ejemplo 469**

[0708] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 3 Se usó 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina en lugar de 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,96 – 7,86 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,40 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 35,8$ Hz, 4H), 1,20 – 0,98 (m, 1H), 0,59 – 0,17 (m, 4H). ES/MS: m/z 599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

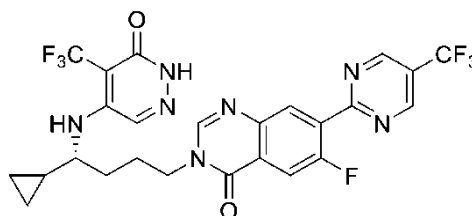
Ejemplo 470: 7-(5-cloropirimidin-2-il)-3-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-fluoro-quinazolin-4-ona

**Ejemplo 470**

[0709] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 3 Se usó 2,5-dicloropirimidina en lugar de 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 35,2$ Hz, 4H), 1,17 – 1,02 (m, 1H), 0,65 – 0,15 (m, 4H). ES/MS: m/z 550,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 471: 3-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-fluoro-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona

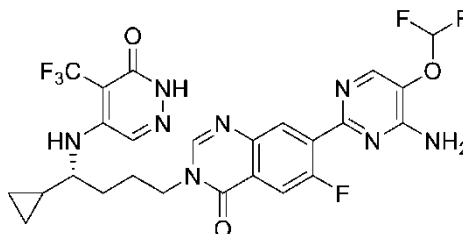


Ejemplo 471

[0710] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 3 Se usó 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,50 (dd, $J = 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 39,5$ Hz, 4H), 1,10 (ddd, $J = 13,5, 8,8, 5,1$ Hz, 1H), 0,59 – 0,19 (m, 4H). ES/MS: m/z 584,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 472: 7-[4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-3-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-fluoro-quinazolin-4-ona

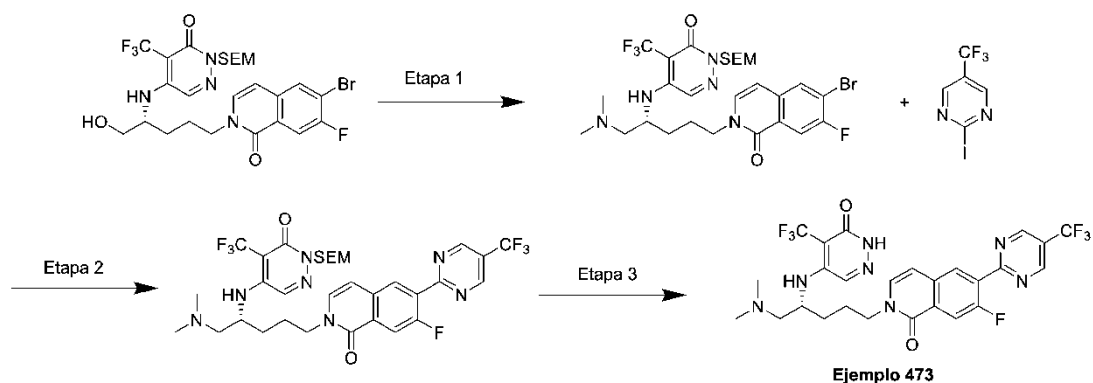


Ejemplo 472

[0711] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 144, con los siguientes cambios:

Etapas 3 Se usó N-terc-butoxicarbonil-N-[2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo en lugar de 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,21 (t, $J = 73,1$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 9,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,10 – 3,89 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,72 (d, $J = 38,8$ Hz, 5H), 1,08 (dq, $J = 13,3, 8,3, 6,7$ Hz, 1H), 0,50 (tt, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 0,38 (tt, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 0,25 (ddq, $J = 19,0, 9,4, 4,7$ Hz, 2H). ES/MS: m/z 597,099 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 473: 2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



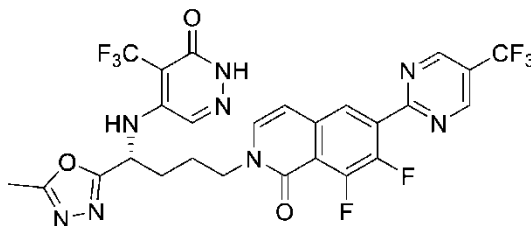
[0712] Etapa 1. Se disolvieron 6-bromo-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona (100 mg, 0,15 mmol) y diacetato de yodobenceno (48 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Después, se añadió TEMPO (4,7 mg, 0,03 mmol). Después de agitar durante 20 horas, se añadieron solución de dimetilamina 2,0 M (0,75 ml, 1,5 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó 4 horas adicionales y se inactivó con bicarbonato saturado se extrajo (3x) con DCM y los orgánicos se secaron en Na_2SO_4 , filtraron, evaporaron y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de heptanos $\rightarrow$ 100 % 3:1 EtOAc:EtOH) para producir **6-bromo-2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS: m/z 662,3/664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0713] Etapa 2. Se cargó un vial con 6-bromo-2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,05 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (1,7 mg, 2 μ mol), acetato potásico (14 mg, 0,14 mmol) y bis(pinacolato)diboro (30 mg, 0,12 mmol) y se lavó abundantemente con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (0,75 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 8 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil) pirimidina (15 mg, 0,06 mmol), CataCXium Pd G4 (1,7 mg, 2 μ mol) y carbonato sódico acuoso (2,0 M, 0,07 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno seco brevemente. La reacción después se agitó a 80 °C durante 1 hora antes de diluirse con EtOAc y se filtró a través de una tapón de Celite®. El filtrado se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % de hexanos $\rightarrow$ 100 % de EtOAc $\rightarrow$ 35 % de EtOAc/Hex) para proporcionar **2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolina-1-ona** ES/MS: m/z 730,0 [M+H]⁺.

[0714] Etapa 3. Se disolvió 2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (32 mg, 0,04 mmol) en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió TFA (0,03 μ l, 0,42 mmol) y la reacción se mantuvo durante 1,5 horas, en cuyo punto se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 ml) y se trató con etilendiamina (0,03 ml, 0,42 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **2-[(4R)-5-(dimetilamino)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,49 (s, 2H), 9,12 (br s, 1H), 8,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 – 6,46 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,57 –

3,48 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,80 – 1,67 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 2H). ES/MS: m/z 600,3 $[M+H]^+$.

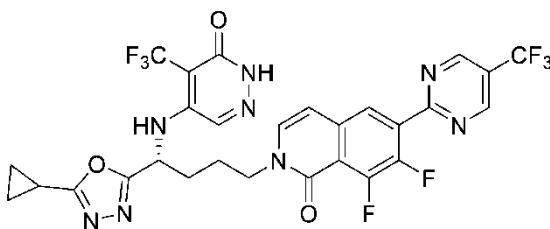
Ejemplo 474: 7,8-difluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 474

[0715] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 169, usando 7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona como material de partida en lugar de 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 5,43 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H). ES/MS: m/z 643,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 475: 2-[(4R)-4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 475

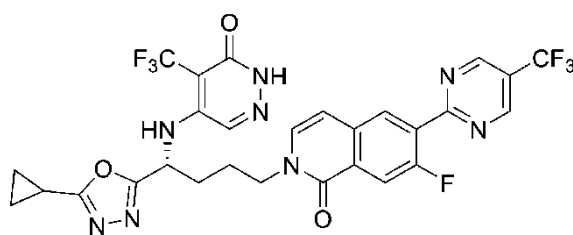
[0716] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 169 con las siguientes modificaciones:

Etapas 1: Se usó 7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona en lugar de 7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona.

Etapas 2: Se utilizó ciclopropanocarbhidrazida en lugar de acetetrazina.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,15 – 1,08 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H). ES/MS: m/z 669,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 476: 2-[(4R)-4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

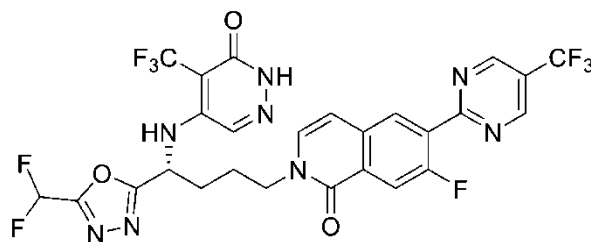


Ejemplo 476

[0717] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 169, usando ciclopropanocarbhidrazida en lugar de acetidrazida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (tt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H),

2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 1,15 – 1,07 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 2H). ES/MS: m/z 651,3 $[M+H]^+$.

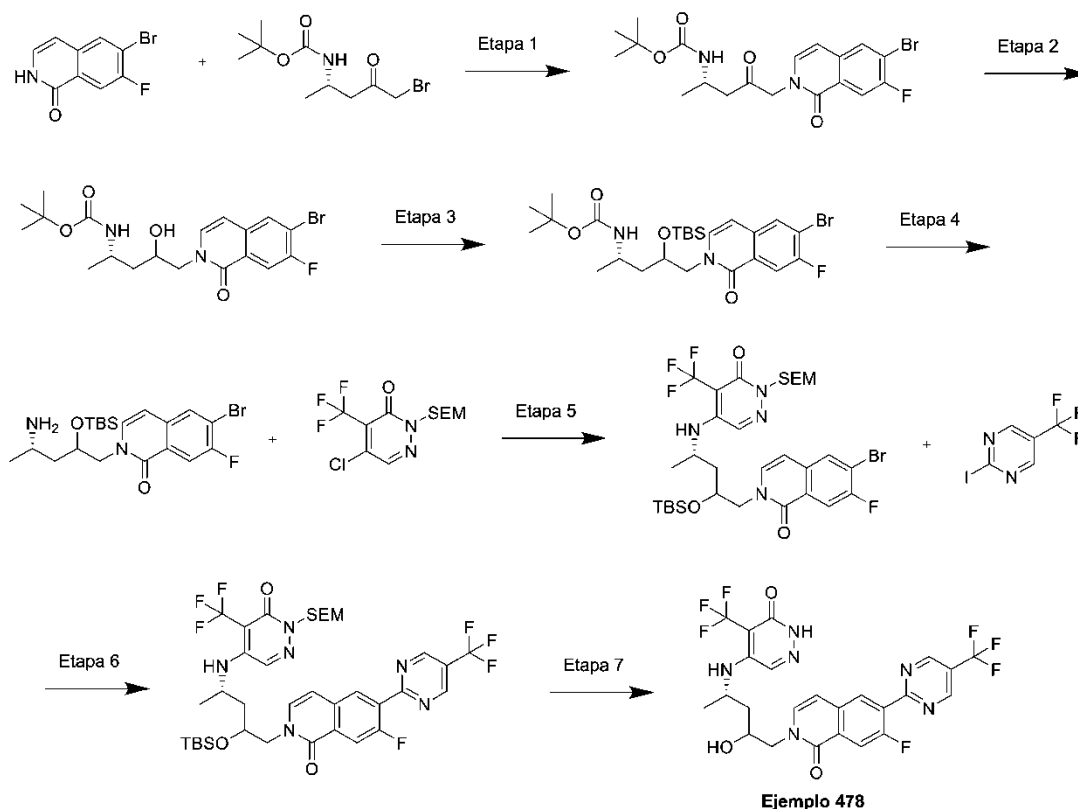
Ejemplo 477: 2-[(4R)-4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



Ejemplo 477

[0718] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 169, usando 2,2-difluoroacetohidrazida en lugar de acetidrazida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,71 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 – 2,13 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H). ES/MS: m/z 661,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 478: Preparación de 7-fluoro-2-[(4S)-2-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona



[0719] Etapa 1. En un matraz se colocaron 6-bromo-7-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (2,10 g, 8,68 mmol), N-[(1S)-4-bromo-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo (2,55 g, 9,11 mmol), carbonato de cesio (5,65 g, 17,4 mmol) en DMF (43,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró y purificado mediante cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z = 442,9 [M+H].

[0720] Etapa 2. En un matraz se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-1-metil-3-oxo-butil]carbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 2,36 mmol) en THF (23,0 ml) y NaBH₄ (134 mg, 3,54 mmol). Después de agitar durante 90 minutos, la reacción se inactiva cuidadosamente con agua (5,0 ml) y el pH se ajusta a ~4 con HCl 1N. Se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-3-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo**. ES/MS m/z = 444,9 [M+H].

[0721] Etapa 3. En un matraz se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-3-hidroxi-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,30 mmol), imidazol (798 mg, 12 mmol), DMAP (86 mg, 0,7 mmol) y TBSCl (1,06 g, 7,0 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc) para dar **N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo**. ES/MS m/z = 559,1 [M+H].

[0722] Etapa 4. En un matraz se colocaron N-[(1S)-4-(6-bromo-7-fluoro-1-oxo-2-isoquinolil)-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-1-metil-butil]carbamato de *tert*-butilo (224 mg, 0,40 mmol) y TFA (4 ml) en DCM (4,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró para dar **2-[(4S)-4-amino-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona**. ES/MS m/z = 460,3 [M+2H].

[0723] Etapa 5. En un vial se colocaron 2-[(4S)-4-amino-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-pentil]-6-bromo-7-fluoro-isoquinolin-1-ona de *tert*-butilo (184 mg, 0,40 mmol), 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (198 mg, 0,60 mmol), trietilamina (0,28 ml, 2,01 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc) para dar **6-bromo-2-[(4S)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoroisoquinolina-1-ona**. ES/MS m/z = 751,2 [M+H].

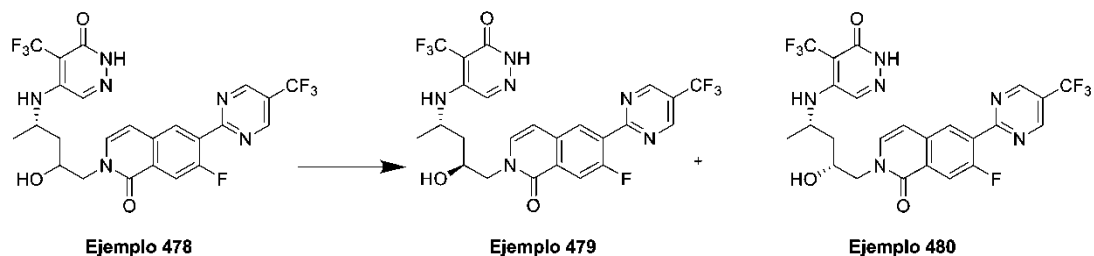
[0724] Etapa 6. Se cargó un vial con 2-[(4S)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-ona (166 mg, 0,22 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio

[0725] (II)dicloruro (36 mg, 0,04 mmol), acetato de potasio (87 mg, 0,89 mmol), y bis(pinacolato)diboro (169 mg, 0,66 mmol) y se purgó con nitrógeno seco. Se añadió dioxano (2,2 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar, se añadieron 2-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (91 mg, 0,33 mmol), cataCXium Pd G4 (8,2 mg, 0,011 mmol), carbonato de cesio (216 mg, 0,66 mmol), y agua (0,5 ml). Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas antes de purificarla mediante cromatografía de columna (Hex/EtOAc) para dar **2-[(4S)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: *m/z* 817,3 [M+H]⁺.

[0726] Etapa 7. Se cargó un vial con 2-[(4S)-2-[tercbutil(dimetil)silil]oxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (180 mg, 0,22 mmol), TFA (2 ml) y DCM (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora y se concentró. Se añadió MeOH (2 ml) y etilendiamina (0,5 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos antes de purificarse mediante HPLC preparativa para dar **7-fluoro-2-[(4S)-2-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**. ES/MS: *m/z* 573,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 9,48 (s, 3H), 8,43 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 7,04 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 7,7, 3,8 Hz, 1H), 4,31 – 3,88 (m, 4H), 1,94 – 1,47 (m, 3H), 1,21 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 6H).

Ejemplo 479 y Ejemplo 480: 7-fluoro-2-[(2S,4S)-2-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona y 7-fluoro-2-[(2R,4S)-2-

hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

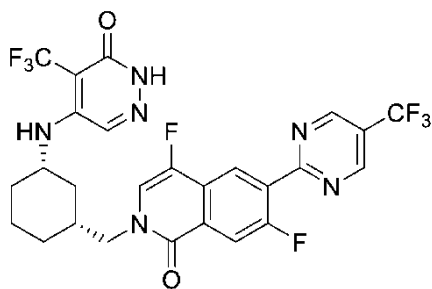


[0727] Los Ejemplos 479 y 480 se separaron a través de SFC quiral (AD-H, 5 μ m, columna de 21 x 250 mm; 35 % EtOH como cosolvente; 100 bar; 40 $^{\circ}$ C). El primer pico de elución se asignó como la configuración de la configuración (S) (**Ejemplo 479**), y el segundo pico de elución se asignó como la configuración (R) (**Ejemplo 480**). Los compuestos finales estaban libres de TFA.

[0728] **Ejemplo 479:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,48 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,44 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,25 – 3,87 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 13,0, 8,0 Hz, 1H), 1,69 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ES/MS: m/z 573,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0729] **Ejemplo 480:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,48 (s, 2H), 8,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,32 – 3,95 (m, 3H), 3,79 (dd, J = 12,8, 7,5 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 13,5, 8,3 Hz, 1H), 1,60 (ddd, J = 14,0, 10,4, 3,3 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ES/MS: m/z 573,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

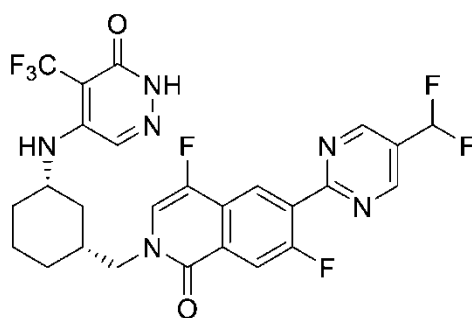
Ejemplo 481: 4,7-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 481**

[0730] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el **Ejemplo 459**, con los siguientes cambios:

Etapas 1: Se usó N-fluorobencenosulfonimida en lugar de NBS y DMF en lugar de DMSO. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 11,1, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,81 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,43 – 1,22 (m, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 1H). Una metina se obstruye por la señal de agua. ES/MS m/z : 601,10 [M+H].

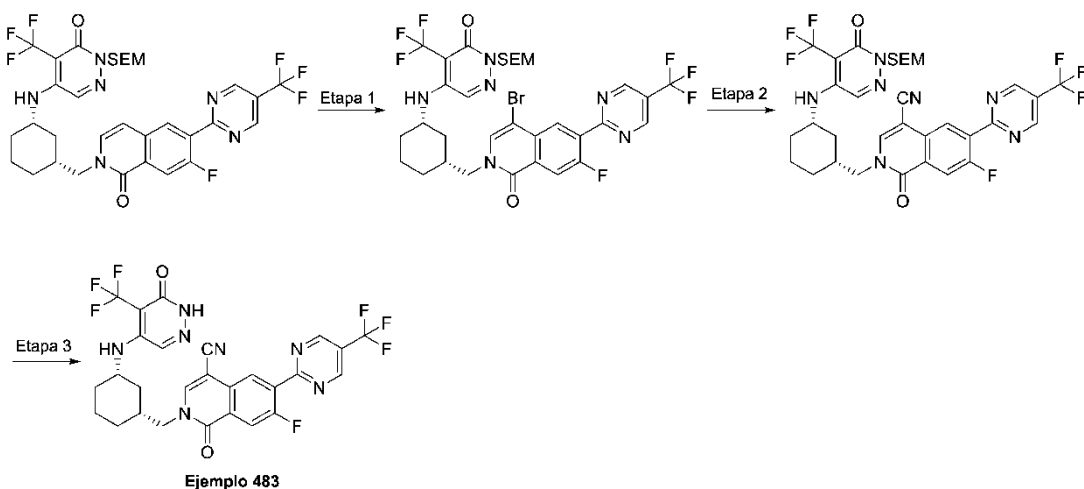
Ejemplo 482: 6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-4,7-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

**Ejemplo 482**

[0731] El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 459, con los siguientes cambios:

Etapa 1: Se usó N-fluorobencenosulfonimida en lugar de NBS y 6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona en lugar de 7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona y se usó DMF en lugar de DMSO. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,27 (s, 2H), 8,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 11,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 6,40 – 6,25 (m, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,46 – 1,20 (m, 3H), 1,03 – 0,88 (m, 1H). ES/MS m/z : 583,10 $[M+H]$.

Ejemplo 483: 7-fluoro-1-oxo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo



[0732] Etapa 1. Se añadió NBS (65,4 mg, 0,368 mmol) a una solución de 7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (262 mg, 0,368 mmol) en MeCN (4,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. La

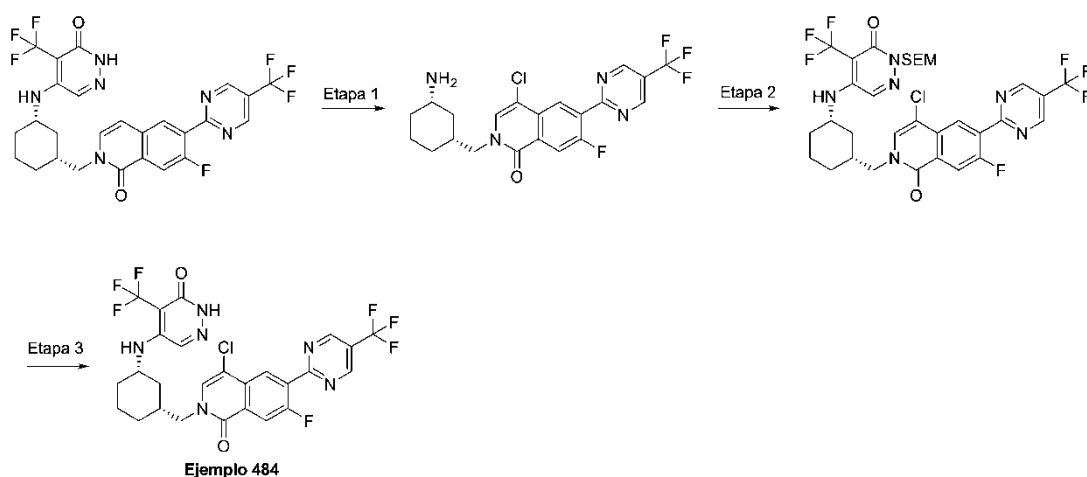
purificación mediante cromatografía ultrarrápida (solución de gradiente con 0–100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **4-bromo-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona**.

[0733] Etapa 2. A una solución de 4-bromo-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (118 mg, 0,149 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cianuro de zinc (23,0 mg, 0,194 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (17,2 mg, 0,015 mmol). Después, la mezcla de reacción se roció con N₂ durante 10 minutos y se calentó hasta 120 °C durante 3 horas. No se observó reacción en este momento, por lo que se añadió cataCXium Pd G4 (11 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 10 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y después salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (solución de gradiente con 0–100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **7-fluoro-1-oxo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo**.

[0734] Etapa 3. Se añadió TFA (1,17 ml, 15,2 mmol) a una solución de 7-fluoro-1-oxo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo (75 mg, 0,102 mmol) en DCM (10,0 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. El aceite crudo resultante se recogió en MeOH (5,0 ml) seguido de la adición de etilendiamina (0,17 ml, 2,54 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-1-oxo-2-**

[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]-6-[5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]isoquinolin-4-carbonitrilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,53 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,42 – 6,26 (m, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,47 – 1,19 (m, 3H), 1,02 – 0,86 (m, 1H). Un pico de metileno dentro que obstruye la señal de agua. ES/MS m/z : 608,10 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 484: 4-cloro-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0735] Etapa 1. Se añadió NCS (28,0 mg, 0,206 mmol) a una solución de 7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (60 mg, 0,103 mmol) en DMF (1,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, en cuyo punto se observó bicloración como único producto (segundo sitio de cloración sospechoso de ser la posición 4 en la piridazinona). La mezcla de reacción se cargó directamente en HPLC preparativa (MeCN de 5 – 100 % en agua, 0,1 % de TFA; condición acuosa resultó en hidrólisis de piridazinona) para proporcionar **2-(((1R,3S)-3-**

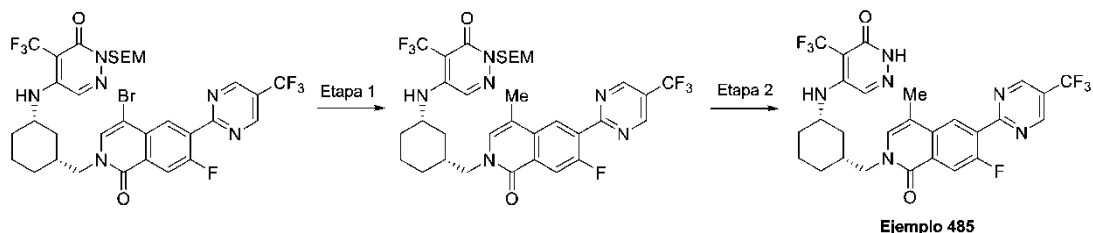
aminociclohexil)metil)-4-cloro-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

[0736] Etapa 2. Una solución de 5-cloro-4-(trifluorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-3-ona (170 mg, 0,515 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió a una solución de 2-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]metil]-4-cloro-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (aprox. 0,13 mmol) en DMF (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y después con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (solución de gradiente con 0–100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó **4-cloro-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ES/MS *m/z*: 747,18 [M+H].

[0737] Etapa 3. Se añadió TFA (0,292 ml, 3,81 mmol) a una solución de 4-cloro-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (19,0 mg, 0,025 mmol) en DCM (2,0 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a presión reducida. El aceite crudo resultante se recogió en MeOH (1,0 ml) seguido de la adición de etilendiamina (0,59 ml, 0,89 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **4-cloro-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,51 (s, 2H), 8,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,38 – 6,27 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,03 (qd, J = 7,3, 4,2,

3,7 Hz, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,46 – 1,20 (m, 3H), 1,03 – 0,88 (m, 1H). ES/MS m/z : 617,00 $[M+H]$.

Ejemplo 485: 7-fluoro-4-metilo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

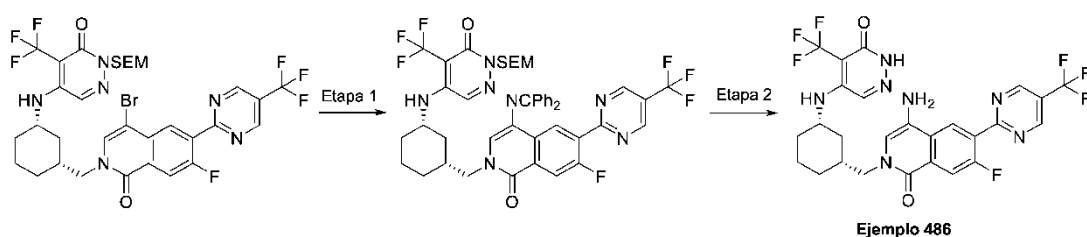


[0738] Etapa 1. En un vial se añadió 4-bromo-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (120 mg, 0,15 mmol), trimetilboroxina (0,064 ml, 0,45 mmol), carbonato potásico acuoso 2M (0,23 ml, 0,45 mmol) y cataCXium Pd G4 (23 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1,50 ml). La mezcla se desgasificó durante 15 minutos con gas nitrógeno, se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexano) para dar 7-fluoro-4-metil-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

[0739] Etapa 2. Se añadió TFA (1,17 ml, 15,2 mmol) a una solución de 7-fluoro-4-metilo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (110 mg, 0,151 mmol) en DCM (5,0 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a presión reducida. El aceite crudo resultante se recogió en MeOH (5,0 ml) seguido de la adición de etilendiamina (0,17 ml, 2,54 mmol). Después de agitar a

temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **7-fluoro-4-metil-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,40 – 6,22 (m, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,45 – 1,20 (m, 3H), 1,03 – 0,88 (m, 1H). Un pico de metileno dentro que obstruye la señal de agua. ES/MS m/z : 597,100 $[\text{M}+\text{H}]$.

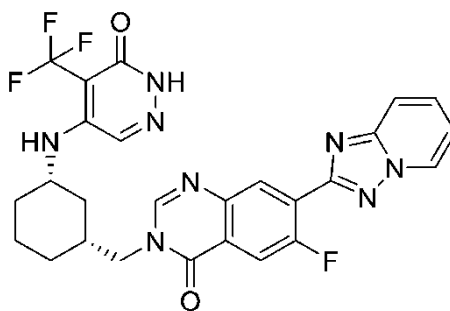
Ejemplo 486: 4-amino-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona



[0740] Etapa 1. En un vial se combina 4-bromo-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona (111 mg, 0,140 mmol), difenilmetanimina (0,047 ml, 0,280 mmol), Cs_2CO_3 (137 mg, 0,42 mmol), XantPhos Pd G4 (13,5 mg, 0,014 mmol) y dioxano (1,0 ml). La suspensión se desgasifica con gas N_2 y se calienta hasta 75°C durante 8 h. La reacción se enfría, se filtra sobre Celite®, se concentra y purifica mediante cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en hexano) para dar **4-((difenilmetileno)amino)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona**.

[0741] Etapa 2. En un vial se añade 4-((difenilmetilen)amino)-7-fluoro-2-(((1*R*,3*S*)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona (125 mg, 0,140 mmol), TFA (1,17 ml, 15,2 mmol) y DCM (5,0 ml). Después de 2 horas, LCMS muestra la escisión del grupo SEM, pero la benzefenona imina permanece. Se añaden 5 gotas de HCl concentrado, y la reacción se agita durante 72 horas. La reacción se concentra, se trata con NH₃ 2M en MeOH (5,0 ml), y se concentra nuevamente. Purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (5 – 100 % de MeCN en agua, 0,1 % de TFA) para proporcionar **4-amino-7-fluoro-2-(((1*R*,3*S*)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 8,55 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,21 (m, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 598,100 [M+H].

Ejemplo 487: 7-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-6-fluoro-3-(((1*R*,3*S*)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

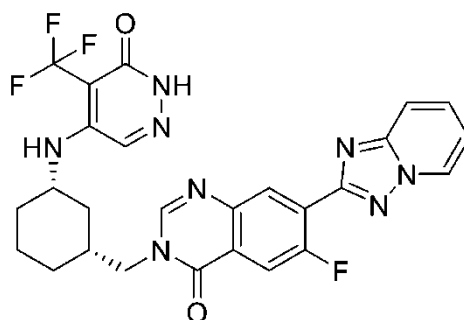


Ejemplo 487

[0742] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 9,09

(d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,66 – 8,22 (m, 2H), 8,06 – 7,86 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,15 – 3,59 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,29 (m, 3H), 1,01 – 0,83 (m, 1H). ES/MS m/z : 555,1 [M+H].

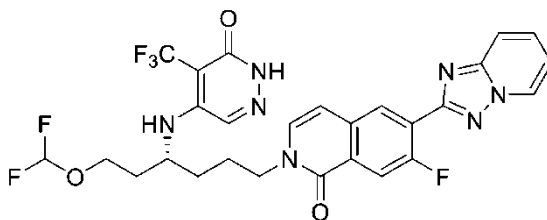
Ejemplo 488: 6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 488

[0743] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,83 – 7,66 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,32 (m, 3H), 1,11 – 0,86 (m, 1H). ES/MS m/z : 554,1 [M+H].

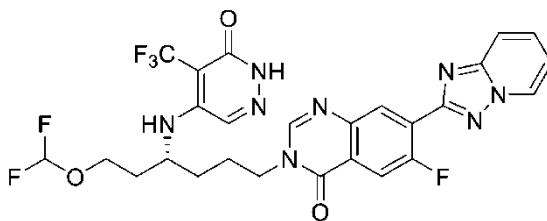
Ejemplo 489: (R)-6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona



Ejemplo 489

[0744] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 168, usando 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 9,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,16 – 7,89 (m, 3H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,00 – 6,27 (m, 3H), 4,27 (m, 1H), 4,12 – 3,83 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 594,0 [M+H].

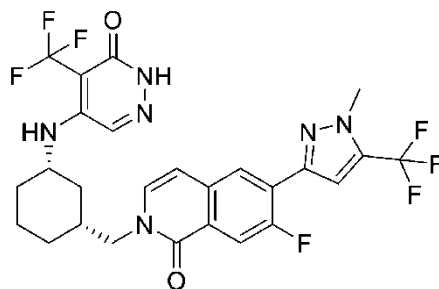
Ejemplo 490: (R)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroisoquinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 490

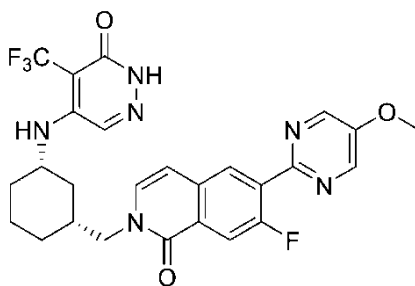
[0745] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 168, usando 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,54 – 8,39 (m, 2H), 8,12 – 7,93 (m, 3H), 7,87 – 7,68 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,95 – 6,30 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,06 – 3,76 (m, 4H), 1,71 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 595,0 [M+H].

Ejemplo 491: 7-fluoro-6-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-2-[[[(1R, 3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona

**Ejemplo 491**

[0746] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-3-cloro-1-metil-5-(trifluorometil)pirazol en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,85 – 1,67 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,45 – 1,20 (m, 3H), 1,01 – 0,87 (m, 1H). ES/MS m/z : 585,10 $[\text{M}+\text{H}]$.

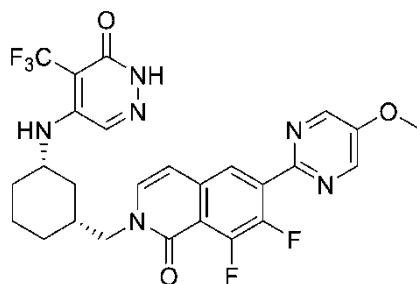
[0747] **Ejemplo 492: 7-fluoro-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona**

**[0748]** **Ejemplo 492**

[0749] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-5-metoxi-pirimidina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 7,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,76 (dd, $J = 30,9,$

8,7 Hz, 3H), 1,57 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,43 – 1,20 (m, 3H), 0,95 (q, $J = 12,3, 11,0$ Hz, 1H). ES/MS m/z : 545,20 $[M+H]$.

[0750] Ejemplo 493: 7,8-difluoro-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona

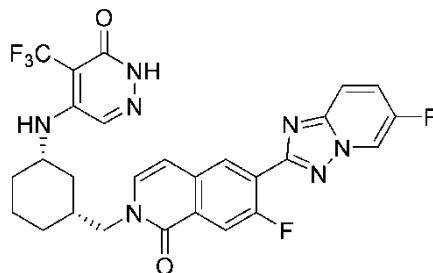


[0751]

Ejemplo 493

[0752] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-5-metoxi-pirimidina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,36 – 6,28 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (dd, $J = 7,2, 3,1$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,31 (m, 4H), 0,94 (m, 1H). ES/MS m/z : 563,20 $[M+H]$.

[0753] Ejemplo 494: 7- fluoro-6-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

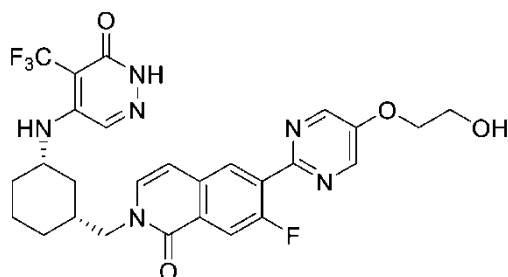


[0754]

Ejemplo 494

[0755] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,46 (m, 1H), 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 – 7,69 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 0,94 (m, 1H). ES/MS m/z : 572,20 $[\text{M}+\text{H}]$.

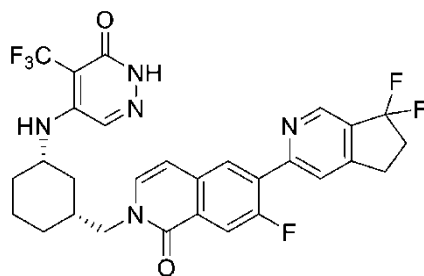
[0756] **Ejemplo 495: 7-fluoro-6-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona**



[0757] **Ejemplo 495**

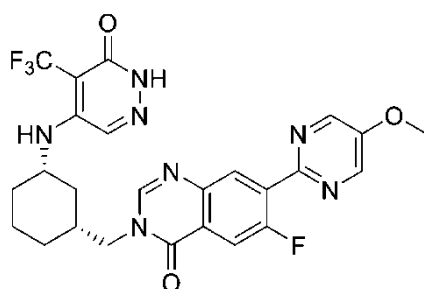
[0758] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando terc-butil-[2-(2-cloropirimidin-5-il)oxietoxi]-dimetil-silano en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 22,9 Hz, 1H), 1,85 – 1,67 (m, 3H), 1,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,31 (dq, J = 34,7, 11,8 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 12,0 Hz, 1H). ES/MS m/z : 575,20 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0759] **Ejemplo 496: 6-(7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il)-7-fluoro-2-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]isoquinolin-1-ona**

**[0760]****Ejemplo 496**

[0761] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 3-cloro-7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]piridina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 2,71 (tt, $J = 14,4, 6,8$ Hz, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,46 – 1,20 (m, 3H), 1,03 – 0,88 (m, 1H). ES/MS m/z : 590,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

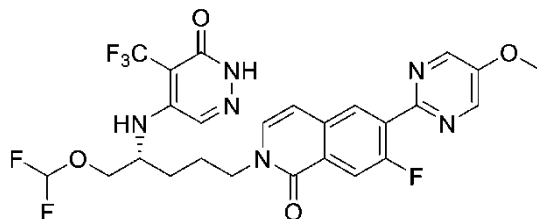
[0762] Ejemplo 497: 6-fluoro-7-(5-metoxipirimidin-2-il)-3-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]quinazolin-4-ona

**[0763]****Ejemplo 497**

[0764] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-5-metoxi-pirimidina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,39 (s, 2H), 8,22 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 6,37 - 6,27 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H),

1,82 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,66 (dd, $J = 52,9, 11,6$ Hz, 2H), 1,43 – 1,18 (m, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 1H). ES/MS m/z : 546,20 $[M+H]$.

[0765] Ejemplo 498: 6-fluoro-7-(5-metoxipirimidin-2-il)-3-[[[(1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]quinazolin-4-ona



[0766]

Ejemplo 498

[0767] El siguiente compuesto se sintetizó usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 226, usando 2-bromo-5-metoxi-pirimidina en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 75,5$ Hz, 1H), 6,44 – 6,37 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 5H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H). ES/MS m/z : 585,1 $[M+H]$.

A.

VII. Tabla de compuestos

b. Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los ejemplos y procedimientos descritos en la presente descripción (y se indican en la **Tabla 1** bajo Ejemplo/Procedimiento) usando el o los materiales de partida adecuados y la química del grupo protector adecuada según sea necesario.

Ejemplo	Nombre
1	2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il] amino] pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
2	2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
3	2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
4	2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6 [5-(trifluorometil)piridin-2-il]ftalazin-1-ona
5	2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
6	5-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
7	8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
8	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
9	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
10	5-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
11	8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
12	7-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-3 [5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,7-naftiridin-8-ona
13	2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-naftiridin-1-ona
14	6-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-2 [5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,6-naftiridin-5-ona
15	2-[(4S)-4-[(5-acetil-6-oxo-1H-piridazin-4-il)amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
16	2-[(4S)-4-[(5-acetil-6-oxo-1H-piridazin-4-il) amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
17	6-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
18	6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]piridin-3-carbonitrilo

19	8-fluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
20	7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
21	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]isoquinolin-1-ona
22	7-fluoro-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
23	5-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]pirazina-2-carbonitrilo
24	2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]pirimidina-5-carbonitrilo
25	6-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]piridin-3-carbonitrilo
26	6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
27	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
28	6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
29	6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolina-4-ona
30	6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1H-quinazolina-2,4-diona
31	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-piridin-2-ilisoquinolin-1-ona
32	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
33	6-[5-(difluorometil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
34	7-fluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
35	7-fluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
36	2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

37	7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
38	1-[6-[8-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]piridin-3-il]ciclopropan-1-carbonitrilo
39	8-fluoro-2-[rac-(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
40	8-fluoro-6-[5-(metilsulfonimidoil)piridin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
41	8-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
42	6-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
43	6-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
44	7-cloro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
45	3-metilo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
46	4-metilo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
47	6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,6-naftiridin-5-ona
48	8-fluoro-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
49	6-[4-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
50	6-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
51	6-[5-(difluorometil)piridin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
52	7,8-difluoro-6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
53	6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
54	7,8-difluoro-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona

55	7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]isoquinolin-1-ona
56	6-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
57	6-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
58	6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolina-4-ona
59	6-fluoro-7-(5-fluoropiridin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
60	6-fluoro-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
61	7-fluoro-2-[3-[1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclopropil]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
62	6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-il)quinazolin-4-ona
63	6-fluoro-7-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
64	6-fluoro-7-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
65	7-(4-amino-5-ciclopropilpirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
66	7-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
67	7-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
68	7-fluoro-2-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]etil]ciclopropil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
69	7-fluoro-6-[5-[3-idroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
70	4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]isoquinolin-6-il]pirimidin-5-carbonitrilo
71	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]isoquinolin-1-ona
72	7-fluoro-2-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

73	7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-5-metil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
74	7-fluoro-6-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
75	6-[5-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
76	6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
77	6-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
78	7-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
79	7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
80	6-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
81	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
82	7-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
83	7-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
84	7-fluoro-6-(5-metilsulfonilpirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
85	7,8-difluoro-2-[4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
86	2-[(4R)-4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
87	2-[(4S)-4-deuterio-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7,8-difluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
88	7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
89	(S)-2-(2,2-difluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
90	(S)-7-fluoro-2-(2-oxo-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

91	7-fluoro-2-(3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)benzil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
92	6-[5-(dimetilamino)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
93	7-fluoro-6-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
94	6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
95	6-fluoro-7-(5-metilpirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
96	6-(5-amino-4-fluoropiridin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
97	6-[5-amino-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
98	6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
99	7-fluoro-6-[5-(2-oxa-6-azaespiro [3,3 heptan-6-il]pirimidin-2-il)-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
100	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
101	4-amino-2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]pirimidin-5-carbonitrilo
102	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
103	6-(4-amino-5-fluoropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il] amino]pentil]isoquinolin-1-ona
104	6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
105	6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
106	7-fluoro-6-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
107	6-(4-amino-5-ciclopropilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
108	7-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

109	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
110	4-amino-2-[7,8-difluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]pirimidin-5-carbonitrilo
111	6-(4-amino-5-nitropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
112	6-(5,5-dimetil-6,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
113	6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
114	6-[2-amino-5-(difluorometil)pirimidin-4-il]-7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
115	6-fluoro-7-[4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
116	7-[4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
117	7-[4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
118	6-(7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
119	1-[2-[7-fluoro-1-oxo-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-6-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]azetidin-3-carbonitrilo
120	7-fluoro-2-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
121	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]isoquinolin-1-ona
122	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]isoquinolin-1-ona
123	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclobutil]etil]isoquinolin-1-ona
124	6-fluoro-7-[4-(3-idroxiacetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
125	4-amino-2-[6-fluoro-4-oxo-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-7-il]pirimidin-5-carbonitrilo
126	6-fluoro-7-(5-metilsulfonilpirimidin-2-il)-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona

127	6-fluoro-7-[5-(2-idroxiidoksi)pirimidin-2-il]-3-[(4S)-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
128	7-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
129	7-fluoro-6-[5-(2-idroxiidoksi)pirimidin-2-il]-2-[(4S)-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
130	7,8-difluoro-2-[[3-[[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]metil]ciclobutil]metil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
131	7,8-difluoro-2-[(Z,4R)-3-fluoro-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pent-2-enil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
132	7,8-difluoro-2-[(Z,4S)-3-fluoro-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pent-2-enil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
133	7,8-difluoro-2-[(E,4S)-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pent-2-enil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
134	6-(4-amino-5-metoksipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(E,4S)-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pent-2-enil]isoquinolin-1-ona
135	7-fluoro-2-[(4R)-5-metoksi-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
136	7-fluoro-2-[4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]oksi]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
137	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[4-metil-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
138	7-fluoro-2-[3-[(2R,4S)-4-idroxi-1-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
139	2-[3-[(2R)-4,4-difluoro-1-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
140	7-fluoro-2-[3-[(2R,4R)-4-fluoro-1-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
141	7-fluoro-2-[3-[(2R,4S)-4-fluoro-1-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
142	7-fluoro-2-[3-[(6R)-5-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-5-azaespiro[2,4]heptan-6-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
143	6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[3-[(6R)-5-[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]-5-azaespiro[2,4]heptan-6-il]propil]isoquinolin-1-ona
144	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oks-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoroisoquinolin-1-ona

145	4-amino-2-[2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoro-1-oxoisoquinolin-6-il]pirimidin-5-carbonitrilo
146	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoroisoquinolin-1-ona
147	6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-2-[(4R)-4-ciclopropil-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-7-fluoroisoquinolin-1-ona
148	7-fluoro-2-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
149	7-fluoro-2-[3-[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
150	6-fluoro-3-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
151	6-fluoro-3-[3-[(2S)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
152	6-fluoro-3-[3-[(2R)-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
153	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[3-[1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]azetidin-2-il]propil]isoquinolin-1-ona
154	7-fluoro-2-[3-[2-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirazolidin-1-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
155	6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolina-4-ona
156	7-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]quinazolin-4-ona
157	7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexil]quinazolin-4-ona
158	6-[4-(2,2-difluoroetilamino)-5-metoxipirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
159	7-[4-(2,2-difluoroetilamino)-5-metoxipirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]quinazolin-4-ona
160	(3R)-6-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-2-il]-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hexanonitrilo
161	7,8-difluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hept-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
162	(2R)-5-[7-fluoro-1-oxo-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-isoquinolin-2-il]-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pantanonitrilo

163	7,8-difluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
164	6-fluoro-3-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
165	6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
166	6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
167	6-[6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-7-fluoro-2-[(4R)-5-hidroxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
168	2-[(4R)-5-(difluorometoxi)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
169	7-fluoro-2-[(4R)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]butil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
170	7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
171	7,8-difluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]hex-5-inil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
172	7-fluoro-2-[3-[metilo-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]amino]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
173	2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-6-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]isoquinolin-1-ona
174	7-fluoro-2-[3-[(2R,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
175	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-[3-[(2R,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]isoquinolin-1-ona
176	6-fluoro-3-[3-[(2R,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
177	7-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-6-fluoro-3-[3-[(2R,4R)-4-metil-1-[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]pirrolidin-2-il]propil]quinazolin-4-ona
178	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclopentil]etil]isoquinolin-1-ona
179	7-fluoro-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclopentil]etilo]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
180	2-[(4R)-5-etoxi-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]-7-fluoro-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona

181	7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]-6-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isoquinolin-1-ona
182	(R)-7-fluoro-2-(3-(2-(6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)isoindolin-1-il)propil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
183	7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
184	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
185	(S)-2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona
186	(S)-6-(4-(azetidin-1-il)-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
187	(S)-6-(4-(azetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
188	(S)-7-(4-(azetidin-1-il)-5-metoxipirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
189	(S)-7-(4-(azetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
190	(S)-6-fluoro-7-(4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
191	(S)-7-fluoro-6-(4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
192	(S)-6-(4-amino-5-etoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
193	(S)-6-(6-amino-5-etoxipiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
194	(S)-6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
195	(S)-6-(6-amino-5-metoxipiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
196	6-[4-amino-5-(trideuteriometoxi)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4S)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]pentil]isoquinolin-1-ona
197	(S)-6-(4-(difluorometilo)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
198	(S)-6-(4-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

199	(S)-6-(5-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
200	(S)-7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
201	(S)-6-fluoro-7-(4-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
202	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
203	(S)-6-(4-(difluorometilo)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
204	(S)-6-(4-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
205	(S)-6-(5-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
206	(S)-7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
207	(S)-6-fluoro-7-(4-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
208	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
209	(S)-6-(4-(difluorometilo)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
210	(S)-6-(4-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
211	(S)-6-(5-aminopirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
212	(S)-7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
213	(S)-6-fluoro-7-(4-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
214	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
215	(S)-6-(4-(etilamino)-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
216	(S)-6-(4-(ciclopropilamino)-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

217	(S)-7-fluoro-6-(5-metoxi-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
218	(S)-7-fluoro-6-(4-((2-idroxietyl)amino)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino) pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
219	(S)-6-(4-((1-(difluorometil)ciclopropil)amino)-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
220	(S)-7-(4-(ciclopropilamino)-5-metoxipirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
221	(S)-6-(4-(ciclopropilamino)-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
222	(S)-6-(5-(difluorometil)-4-((2-idroxietyl)amino)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
223	6-(5-(difluorometil)-4-(((1R,2S)-2-fluorociclopropil)amino)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
224	(S)-6-(6-amino-5-(difluorometil) piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
225	(S)-6-(6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
226	6-(5-(difluorometil) pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
227	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1S,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
228	7-fluoro-2-(((1S,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
229	7-fluoro-2-(((3R,5R)-5-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
230	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((3R,5R)-5-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
231	6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
232	7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
235	6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
236	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona

237	6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
238	7-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
239	7-fluoro-2-(((1S,3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
240	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1S,3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
241	6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
242	7-fluoro-6-(5-metilpirimidin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
243	6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
244	7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
245	6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
246	6-(5-cloropirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
247	7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
248	6-(5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
249	6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
250	6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
251	6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
252	6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
253	6-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
254	7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona

255	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
256	7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
257	6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
258	6-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
259	6-(5-(difluorometoxi)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
260	6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
261	7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
262	6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
263	6-(6-amino-5-metoxipirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
264	6-(6-amino-5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
265	7-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
266	7-fluoro-6-(5-(oxetan-3-il)pirazin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
267	7-fluoro-6-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
268	7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
269	6-(6-amino-5-(difluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
270	6-(5-cloropropilpirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
271	6-(5-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
272	7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

273	6-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
274	7-fluoro-6-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
275	6-(5-(3-aminooxetan-3-il)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
276	6-(4-amino-5-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
277	6-(5-(etilamino)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
278	6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
279	6-(5-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
280	6-(5-cloropiridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
281	6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona
282	6-(4-amino-5-cloro-6-ciclopropilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
283	7-fluoro-6-(5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
284	7-fluoro-6-(5-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
285	8-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
286	(S)-7-fluoro-6-(4-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
287	(S)-6-fluoro-7-(4-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
288	6-fluoro-7-(4-((2R,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
289	(S)-2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo
290	(S)-6-amino-2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo

291	(S)-6-amino-2-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)nicotino nitrilo
292	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
293	(S)-6-(6-amino-5-cloropiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
294	(S)-7-(6-amino-5-cloropiridin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
295	(S)-6-(7-fluoro-1-oxo-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo
296	(S)-7-fluoro-6-(5-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
297	(S)-6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
298	(S)-7-fluoro-6-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
299	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona
300	(S)-7-fluoro-6-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
301	(S)-6-(4-(difluorometil)tiazol-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
302	(S)-6-(5-(aminometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
303	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
304	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
305	(S)-7-fluoro-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
306	(S)-6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
307	(S)-6-(benzo[d]oxazol-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
308	(S)-6-(benzo[d]tiazol-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

309	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
310	(S)-6-(4-(ciclopropilamino)-6-metilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
311	7-fluoro-6-(4-((2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
312	7-fluoro-6-(4-((2S,4S)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
313	7-fluoro-6-(4-((2S,4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
314	6-fluoro-7-(4-((2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
315	(S)-6-(4-(amino)-6-metilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
316	(S)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
317	(S)-6-(4-(1,1-dioxidotiazolidin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
318	6-(4-((2R,4S)-2,4-dimetilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-((S)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
319	(S)-6-(4-amino-5-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
320	(S)-7-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
321	(S)-7-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
322	(S)-7-fluoro-6-(6-fluoroquinazolin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
323	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(4-(trifluorometil)oxazol-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
324	(S)-6-(6-amino-5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
325	(S)-6-(4-amino-5-isopropilpirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona

326	(S)-6-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
327	(S)-6-(4-amino-6-metilo-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
328	(S)-6-(3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
329	(S)-6-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
330	(S)-6-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
331	(S)-7-fluoro-6-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
332	(S)-6-(8-aminoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
333	(S)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona
334	(S)-6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
335	(S)-7-fluoro-6-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
336	(S)-7-fluoro-6-(5-(2-fluorofenil)pirimidin-2-il)-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
337	(S)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
338	(S)-7-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
339	(S)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
340	(S)-7-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
341	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
342	(S)-7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
343	(S)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona

344	(S)-6-(4-amino-5-(3-fluorooxetan-3-il)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
345	(S)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
346	(S)-7-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
347	(S)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
348	(S)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
349	(S)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
350	(S)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
351	(S)-6-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
352	(S)-7-(6-amino-5-cloropirazin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
353	(S)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
354	(S)-4-amino-6'-fluoro-3'-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-[2,7'-biquinazolin]-4'(3H)-ona
355	(S)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
356	(S)-6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
357	(S)-6-(4-amino-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
358	(S)-6-(4-amino-7,7-dimetil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
359	(S)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
360	(S)-6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
361	(S)-6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona

362	(S)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-7,8-difluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)isoquinolin-1(2H)-ona
363	(S)-6-(4-aminoquinazolin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
364	(S)-7-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)quinazolin-4(3H)-ona
365	(S)-6-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
366	(S)-6-(4-amino-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)isoquinolin-1(2H)-ona
367	(S)-7-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)quinazolin-4(3H)-ona
368	(R)-6-(6-amino-5-(difluorometil)piridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
369	(R)-6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
370	(R)-6-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
371	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometoxi)pirazin-2-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
372	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
373	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(difluorometoxi)pirazin-2-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
374	(R)-7-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
375	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
376	(R)-6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
377	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
378	(R)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
379	(R)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona

380	(R)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
381	(R)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
382	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoro-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
383	(R)-7-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
384	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
385	(R)-7-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
386	(R)-6-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
387	(R)-6-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
388	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
389	(R)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
390	(R)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
391	(R)-6-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
392	(R)-6-(5-cloropirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
393	(R)-7-(4-amino-5-metoxipirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
394	(R)-7-(5-cloropirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
395	(R)-7-(6-amino-5-(difluorometil)piridin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
396	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
397	(R)-6-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona

398	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
399	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
400	(R)-6-(5-amino-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
401	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
402	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
403	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoro-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
404	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona
405	(R)-2-(6-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
406	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
407	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
408	(R)-6-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona
409	(R)-6-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
410	(R)-6-(6-amino-5-cloropiridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
411	(R)-2-amino-6-(2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)nicotinonitrilo
412	(R)-6-(6-amino-5-metilpiridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
413	(R)-7-(5-ciclopropilpirazin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
414	(R)-7-(4-amino-5-cloro-6-ciclopropilpirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
415	(R)-6-(6-amino-5-metilpirazin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona

416	(R)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
417	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
418	(R)-6-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7,8-difluoroisoquinolin-1(2H)-ona
419	(R)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
420	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoro-7-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
421	(R)-6-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
422	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-morfolinopirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
423	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
424	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
425	(R)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
426	(R)-7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
427	6-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]isoquinolin-1-ona
428	6-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]isoquinolin-1-ona
429	6-[4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]isoquinolin-1-ona
430	6-fluoro-3-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]-7-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]quinazolin-4-ona
431	7-[5-(difluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]quinazolin-4-ona
432	7-[4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]quinazolin-4-ona

433	7-[4-amino-5-(difluorometil) pirimidin-2-il]-6-fluoro-3-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]quinazolin-4-ona
434	7-fluoro-2-[(4R)-4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piridazin-4-il]amino]-5-(trideuteriometoxi)pentil]-6-[5-(trifluorometil)-2-piridil]isoquinolin-1-ona
435	(R)-7-fluoro-2-(4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)-5-(trifluorometoxi)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
436	7-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
437	7-fluoro-2-(2-((1S,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
438	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)benzil)isoquinolin-1(2H)-ona
439	(R)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
440	7-fluoro-2-(2-((2R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pirrolidin-2-il)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
441	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(2-((3R,4R)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)etil)isoquinolin-1(2H)-ona
442	7-fluoro-2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
443	7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
444	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
445	7-fluoro-2-((3R, 4S)-3-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
446	7-fluoro-2-(((1S, 3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
447	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1S, 3R)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
448	7-(5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona
449	7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona

450	7-fluoro-2-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
451	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)etil)isoquinolin-1(2H)-ona
452	6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclobutil)etil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
453	(R)-7-fluoro-2-(6,6,6-trifluoro-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
454	7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
455	6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R, 3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
456	6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
457	7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
458	7-(4-bromo-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
459	4-bromo-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
460	(R)-7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
461	(R)-7-(4-amino-5-cloropirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
462	(R)-7-(4-amino-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
463	6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
464	7-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona
465	7-(6-amino-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-6-fluoro-3-(2-((1R,2S)-2-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclopentil)etil)quinazolin-4(3H)-ona
466	(R)-2-(6-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
467	(R)-6-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2-(6-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)hexil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona

468	(R)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-7-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
469	(R)-7-(4-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
470	(R)-7-(5-cloropirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
471	(R)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoro-7-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona
472	(R)-7-(4-amino-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-3-(4-ciclopropil-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona
473	(R)-2-(5-(dimetilamino)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
474	(R)-7,8-difluoro-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) isoquinolin-1(2H)-ona
475	(R)-2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-7,8-difluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
476	(R)-2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
477	(R)-2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)butil)-7-fluoro-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
478	7-fluoro-2-((4S)-2-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
479	7-fluoro-2-((2S,4S)-2-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
480	7-fluoro-2-((2R,4S)-2-hidroxi-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
481	4,7-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
482	6-(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)-4,7-difluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
483	7-fluoro-1-oxo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo
484	4-cloro-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona

485	7-fluoro-4-metilo-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
486	4-amino-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)-6-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona
487	7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-6-fluoro-3-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)quinazolin-4(3H)-ona
488	6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
489	(R)-6-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona
490	(R)-7-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-3-(5-(difluorometoxi)-4-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)pentil)-6-fluoroisoquinazolin-4(3H)-ona
491	7-fluoro-6-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
Ejemplo	Nombre
492	7-fluoro-6-(5-metilpirimidin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
493	7,8-difluoro-6-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
494	7-fluoro-6-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
495	7-fluoro-6-(5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il)-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazina -4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
496	6-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-7-fluoro-2-(((1R,3S)-3-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-4-il)amino)ciclohexil)metil)isoquinolin-1(2H)-ona
497	6-fluoro-7-(5-metoxipirimidin-2-il)-3-[[1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]quinazolin-4-ona
498	6-fluoro-7-(5-metoxipirimidin-2-il)-3-[[1R,3S)-3-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-1H-piridazin-4-il]amino]ciclohexil]metil]quinazolin-4-ona

VIII. Datos biológicos

Ensayo de desplazamiento de sonda para PARP7

c. Desplazamiento de una sonda biotinilada (RBN011147; Wigle et al., Cell Chemical Biology, 2020, páginas 877-887) del sitio de fijación a NAD⁺ de PARP7 se midió in

vitro mediante un ensayo de electroluminiscencia Mesoscale Discovery. Veinte microlitros de la sonda biotinilada (78 nM, 2 veces Kd) en regulador PBS se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en placas recubiertas con estreptavidina de MSD (núm. de cat. L21SA). Después, las placas se lavaron 3 veces con PBS y se bloquearon posteriormente durante la noche en regulador PBS que contenía 1 % de BSA. La BSA se elimina con 3 lavados de PBS, se sacude el PBS restante de la placa y se añade 10 l de regulador de ensayo PARP7 (Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, 0,1 % de BSA, DTT 1 mM, 0,002 % de Tween-20) a cada pocillo de la placa MSD de 384 pocillos. A continuación, se añaden 10 ml de proteína PARP7 10nM incubada durante 1 hora a temperatura ambiente con una curva de respuesta a la dosis de cada compuesto de prueba en una placa de polipropileno Greiner LDV (núm. 781201) a la placa MSD que contiene la sonda inmovilizada. Se permite que la interacción alcance el equilibrio durante 1,5 horas, y después se añaden 10 ul de anticuerpo anti-GST marcado con SULFO-TAG (núm. de cat. R32AA-1) a cada pocillo y se deja incubar durante 1,5 horas adicionales a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 10 ml de regulador de lectura MSD T (4 veces, núm. de cat. R92C-1) a cada pocillo usando un controlador de líquidos Bravo para evitar burbujas de aire en los pocillos, y las placas se leyeron posteriormente en un instrumento MSD. Después se mide la intensidad de la luz para cuantificar la cantidad de PARP7 unida a la sonda inmovilizada en la placa. Por lo tanto, la capacidad de un compuesto para desplazar la interacción de PARP7/sonda resulta en una emisión de luz disminuida. Se usaron pocillos de control que contenían un DMSO (negativo) y 10 mM de GS-11154611-(positivo) para calcular el % de inhibición, y después se representaron los valores como una función de la concentración del compuesto y se aplicó un ajuste de 4 parámetros para derivar los valores de IC₅₀.

Fosfo-STAT1 (ensayo de detección de TR-FRET Ultra LANCE Tyr701

d. Los kits de LANCE *Ultra* phospho-STAT1 (Tyr701) se diseñan para la detección de STAT1 fosforilado en lisados celulares usando un ensayo sándwich simple y

homogéneo LANCE *Ultra* (núm. de cat. TRF4028M). Este ensayo pretende evaluar la inducción del compuesto de los niveles endógenos de STAT1 celular (fosforilado en Tyr701) en células NCI-H1373. Las células NCI-H1373 se cultivan en medio RPMI 1640 que contiene 10 % de FBS inactivado por calor, GlutaMAX, 1 % de penicilina-estreptomicina. Se usa un controlador de líquidos acústico Echo para transferir 60 nanolitros de diluciones del compuesto usando las placas de fuente de fondo plano transparente de microplaca de polipropileno de 384 pocillos Echo Qualified en una microplaca de cultivo celular Greiner (núm. 781080). Las células NCI-H1373 se siembran en estas placas de cultivo compuestas manchadas a 30.000 células/pocillo en un volumen de 60 μ l en medio de crecimiento. Las placas se incuban en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂ a 37 °C durante 48 horas. El medio se retira y las células se procesan de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante. Brevemente, se añade 20 ml de regulador de lisis suplementado a cada pocillo y se deja agitar durante 1 hora a 400 rpm. A continuación, se añaden 5 μ l de soluciones de anticuerpos remezcladas (vol/vol) preparadas en regulador de detección a cada pocillo y se deja incubar a temperatura ambiente durante la noche. Después de girar la placa a 300 rpm durante 1 min, se lee la placa en un lector de placas EnVision configurado para el criptato de Eu³⁺ y se mide la emisión de fluorescencia en dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm). Después, la relación HTRF se calcula (665nm/620nm) para cada pocillo para determinar la cantidad de pSTAT1 en el lisado celular, y los datos después se normalizan a controles positivos de GS-1154611 10 μ M y negativos de DMSO. Los valores se representaron después como una función de la concentración del compuesto y se aplicó un ajuste de 4 parámetros para derivar los valores de EC₅₀.

VIII. Datos biológicos

Ejemplo	PARP7 de ProbeDisp MSD =IC ₅₀ (nM)	NH1373 pSTAT1 EC ₅₀ (nM)
1	0,5	97,808
2	33	10000

3	0,3	107,6
4	0,2	95,638
5	0,3	142,67
6	0,7	433,96
7	0,3	61,263
8	0,2	19,241
9	0,4	92,097
10	0,7	290,74
11	0,2	32,387
12	23	10000
13	3,7	10000
14	0,5	94,346
15	0,3	575,88
16	0,2	25,17
17	0,4	117,3
18	0,4	163,9
19	0,3	74,093
20	0,3	14,632
21	0,3	136,01
22	0,4	71,264
23	0,4	2299,9
24	0,9	219,67
25	0,6	135,85
26	0,4	10000
27	25	10000
28	>33	2182,3
29	1,6	31,62
30	0,3	18,604
31	0,2	2177,8
32	2,6	187,39
33	0,5	168,22
34	0,6	429,41
35	0,5	436,06
36	0,7	74,083
37	0,4	42,73
38	0,3	579,38
39	2,5	890,3
40	2,7	10000
41	3,7	143,9
42	1,0	132,52
43	0,76	311,2
44	0,67	10000
45	1,194	616,54
46	0,824	431,87
47	1,273	10000
48	0,897	337,57
49	0,413	54,056
50	2,134	2764,3
51	0,75	44,91

52	0,763	164,38
53	0,496	17,041
54	0,685	155,79
55	0,692	39,103
56	0,579	67,153
57	0,613	143,68
58	0,484	123,9
59	0,82	386,2
60	0,897	771,89
61	1,267	638,31
62		31,341
63		7,148
64		37,324
65		29,163
66		71,498
67		218,28
68		10000
69		147,87
70		22,068
71		5,94
72		5,846
73		733,62
74		65,288
75		54,217
76	0,41	21,259
77		13,512
78		316,55
79		1504,3
80		478,89
81		4,257
82		63,362
83		58,169
84		263,02
85		112,86
86		9,215
87		10000
88		86,195
89		40,5
90		52,02
91		290,1
92		11,055
93		45,934
94		22,811
95		97,052
96		557,64
97		67,275
98		9,667
99		1276
100		4,352

101		12,633
102		8,233
103		39,788
104	0,33	4,596
105		464,8
106		2,31
107		2,216
108		29,386
109		8,594
110		13,443
111		6,672
112		2,074
113		6,93
114		852,46
115		3,419
116		6,696
117		5,206
118		9,836
119		3,356
120		9,727
121		5,156
122		8,042
123		6,29
124		11,415
125		84,79
126		1285,5
127		474,23
128		16,726
129		77,781
130		1467,3
131		158,31
132		3,469
133		2,835
134		5,191
135		17,706
136		75,94
137		50,554
138		55,533
139		64,841
140		585,41
141		16,233
142		38,626
143		26,535
144		3,547
145		14,126
146		14,549
147		39,139
148		398,86
149		3,981

150		19,099
151		58,698
152		0,508
153		10,926
154		115,34
155	0,2	21,228
156	0,29	22,112
157		22,701
158		109,34
159		282,62
160		218,76
161		28,661
162		662,32
163	0,341	62,773
164		219,07
165		159,27
166		128,24
167		103,16
168	0,256	1,316
169		61,909
170		195,3
171		257,15
172		1010,1
173		269,5
174		286,55
175		57,544
176		185,65
177		537,12
178		1,8
179		4,032
180		1,893
181		14,228
182		82,484
183		6,393
184	0,311	1,803
185	0,11	1753,6
186		66,081
187		20,692
188		41,951
189		14,658
190		29,879
191		26,947
192		2,238
193		22,286
194		6,604
195		8,145
196		6,133
197		638,14
198		276,21

199		316,89
200		29,138
201		4,03
202		1,845
203	0,188	11,045
204		45,121
205		75,812
206	0,188	9,337
207		157,05
208		206,04
209		41,225
210		132,03
211		28,251
212		36,63
213		11,481
214		17,871
215		36,146
216		39,276
217		1578,4
218		1101,4
219		430,41
220		194,74
221		15,255
222		257,58
223		33,281
224		6,144
225		957,03
226		5,344
227		15,689
228		10000
229		72,525
230		115,02
231		5,925
232		1,67
233		1,954
234		1,554
235		4,38
236		32,188
237		10000
238		10000
239		5,367
240		4,346
241		6,38
242		9,438
243		2,981
244		5,193
245		8,132
246		3,782
247		8,797

248		3,435
249		32,425
250		4,712
251		47,341
252		16,181
253		9,413
254		31,873
255		9,1
256		30,185
257		25,134
258		31,684
259		183,4
260		12,665
261		6,098
262		192,9
263		121,99
264		76,127
265		52,257
266		186,85
267		80,238
268		12,996
269		54,288
270		148,82
271		211,39
272		10000
273		10000
274		78,027
275		200,21
276		10,26
277		347,7
278		4,38
279		15,5
280		34,84
281		2,87
282		80,1
283		112,58
284		51,69
285		78,71
286		61,871
287		136,96
288		10,478
289		108,17
290		21,286
291		708,74
292		16,024
293		5,281
294		28,789
295		2018,6
296		1462,8

297		3,709
298		31,961
299	0,221	30,958
300	0,413	56,051
301	0,508	549,48
302	2,062	108,41
303	0,273	3,428
304	0,199	25,591
305	0,387	57,044
306	0,21	2,178
307	0,352	11,176
308	0,387	35,778
309	0,258	149,03
310	1,302	910,02
311	0,258	14,042
312	0,623	70,035
313	0,192	18,4
314	0,185	6,078
315		560,95
316		15,544
317		45,078
318		28,646
319		2,923
320		31,246
321		4,108
322		5,638
323		259,78
324		4,647
325		10,62
326		113,33
327		3,049
328		78,625
329		97,709
330		1210,6
331		78,121
332		8,921
333		502,85
334		24,137
335		5,574
336		95,1
337		36,579
338		218,18
339		17,437
340		97,147
341		1,953
342		9,844
343		3,556
344		28,195
345		6,706

346		187,37
347		93,362
348		6,471
349		11,778
350		15,127
351		8,386
352		64,416
353		16,106
354		65,059
355		11,422
356		4,9
357		142,75
358		1327,7
359		1,152
360		12,72
361		10,851
362		15,741
363		3,283
364		96,367
365		55,81
366		92,522
367		51,141
368		
369		7,351
370		8,329
371		6,776
372		7,131
373		16,587
374		44,817
375		3,839
376	0,339	3,033
377	0,179	1,146
378	0,255	2,446
379	0,14	2,429
380	0,211	4,878
381	0,28	0,885
382		2,173
383		18,537
384		2,409
385		13,336
386		2,956
387		10,379
388		2,736
389		5,137
390		11,679
391		6,298
392		1,501
393		22,741
394		1,219

395		30,386
396		48,788
397		10,078
398		423,69
399		2,98
400		56,807
401		1,628
402		3,131
403		3,654
404		1,569
405		9,67
406		1,72
407		1,99
408		4,11
409		4,49
410		0,99
411		5,28
412		17,39
413		4,593
414		10,88
415		2,486
416		6,777
417		2,281
418		4,584
419		14,235
420		9,408
421		110,36
422		87,89
423		445,63
424		3,114
425		9,83
426		14,177
427		2,865
428		4,167
429		7,212
430		2,63
431		6,416
432		12,703
433		15,638
434		12,96
435		2,831
436		442,69
437		101,72
438		23,139
439		533,93
440		1745,8
441		387,83
442		1850,7
443		272,82

444		25,099
445		18,481
446		269,88
447		25,631
448		6,82
449		6,42
450		11,4
451		4,757
452		35,916
453		215,15
454		7,482
455		38,21
456		48,03
457		10,6
458		2943,8
459		12,187
460		69,872
461		15,1
462		27,556
463		9,475
464		3,624
465		18,037
466		6,521
467		4,129
468		42,525
469		14,52
470		39,303
471		23,201
472		51,605
473		969,32
474		14,772
475		10,626
476		20,27
477		18,429
478		5,25
479		82,83
480		4,14
481		3,243
482		1,939
483		4,71
484		
485		5,459
486		95,805
487		0,51
488		0,51
489		0,51
490		1,00
491		50,5
492		7

493		
494		
495		29
496		5,5
497		
498		