

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, COMPOSICIONES DE LOS MISMOS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON ELLOS

Campo de la invención

[0001] Se proporcionan en el presente documento compuestos heterocíclicos útiles para tratar el cáncer, una composición farmacéutica que comprende los compuestos y métodos de utilización de los compuestos para tratar el cáncer o una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de la actividad de KRAS, que comprende la administración de una cantidad efectiva de los compuestos a un sujeto que los necesite.

Antecedentes de la invención

[0002] Ras es una familia de proteínas que se asocian con la membrana celular a través de su región C-terminal dirigida a la membrana y bien conocida como el interruptor molecular en la red de señalización intracelular (Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues. *Small GTPases*. 2010;1(1):2-27). Las proteínas Ras se unen con GTP o GDP y conmutan entre los estados “activado” y “desactivado”. Cuando las proteínas Ras se unen con GDP, se encuentra en estado apagado (o inactivo). Y cuando Ras es activada por ciertos estímulos que promueven el crecimiento, como los factores de crecimiento, las proteínas Ras serán inducidas a intercambiar su GDP unido por un GTP y pasarán al estado encendido (o activo) (Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):459-465). Al pasar al estado activo, la proteína Ras puede interactuar con diferentes proteínas cadena abajo y activar vías de señalización relacionadas (Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):775-791). La superfamilia Ras contiene diferentes subfamilias que incluyen Ras, Ral, Rap, Rheb, Rad, Rit y Miro (Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. La superfamilia Ras de un vistazo. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 5):843-846). HRas, NRas y KRas son las proteínas más estudiadas de la familia Ras, ya que estas proteínas son los oncogenes más comunes en los cánceres humanos (O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res*. 2019;139:503-511).

[0003] KRas es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en los cánceres humanos. Con base en los datos de la base de datos del catálogo de mutaciones somáticas (COSMIC, por sus siglas en inglés), la mutación de KRas puede encontrarse en alrededor del 20% de los cánceres humanos, incluidos el cáncer de páncreas, el cáncer colorrectal, el

cáncer de pulmón, el cáncer de piel, etc. (O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res.* 2019;139:503-511). Las mutaciones más comunes de KRas se encuentran en la posición G12 y G13 bloqueando la actividad de hidrólisis de GTPasas estimulada por las proteínas activadoras de GTPasas (GAP) de KRas (Wang W, Fang G, Rudolph J. Ras inhibition via direct Ras binding--is there a path forward? *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(18):5766-5776). Esto resulta en la sobreactivación de la proteína KRas y, en última instancia, conduce a la proliferación celular descontrolada y al cáncer.

[0004] Entre los distintos tipos de cáncer, el cáncer de páncreas se considera el más afectado por KRas. La mutación de KRas se encuentra en el 94,1% de los adenocarcinomas ductales pancreáticos (PDAC). Las mutaciones G12D (41%) y G12V (34%) de KRas son las dos mutaciones más predominantes en todos los PDAC mutados por KRas (Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a031435). Los datos *in vivo* generados por modelos de ratón demuestran que la progresión y el mantenimiento del cáncer de páncreas dependen en gran medida de la activación constitutiva de la señalización cadena abajo de KRAS (Siveke JT, Schmid RM. Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer--it's Kras and Tp53 after all. *Cancer Cell.* 2005;7(5):405-407). Lo que indica que la proteína KRas mutada es un blanco farmacológico muy atractivo para el cáncer de páncreas y también para otros cánceres con mutación KRas. Puesto que la proteína KRas WT también desempeña un papel crítico en la función del tejido normal y se ha demostrado que la función KRas WT es esencial para la hematopoyesis adulta (Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):459-465). Es muy meritorio que una molécula farmacológica potencial pueda inhibir selectivamente la proteína Kras mutada en las células cancerosas y preservar a su compañera WT en las células normales.

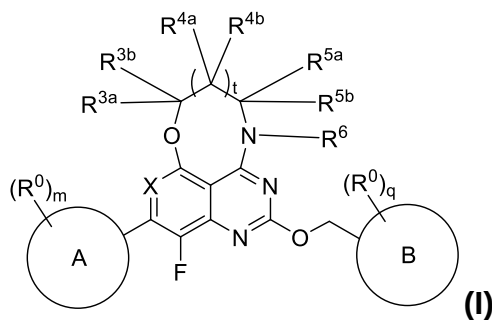
[0005] Así pues, las mutaciones G12D y G12V de KRas son un blanco muy atractivo para el cáncer y otros tipos de cáncer con esta mutación. Por ello, serían muy útiles los agentes terapéuticos de moléculas pequeñas capaces de unirse selectivamente con Kras G12D o G12V e inhibir su función.

[0006] La cita o identificación de cualquier referencia en esta sección de la presente solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es anterior a la

5

10

15



20

25

Descripción detallada de la invención

25

[0012] Tal y como se utiliza en el presente documento, “gen KRAS” se refiere a un gen seleccionado del grupo que consiste en: DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B;

RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2, y mutantes de los mismos.

[0013] Tal y como se utiliza en el presente documento, “Proteína KRAS” se refiere a una proteína o a una isoforma de la misma expresada por un gen KRAS (Scolnick EM, Papageoege AG, Shih TY (1979), “Guanine nucleotide-binding activity for src protein of rat-derived murine sarcoma viruses,” Proc Natl Acad Sci USA. 76 (5): 5355-5559; Kranenburg O (November 2005) “The KRAS oncogene: past, present, and future,” Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1756 (2): 81-2).

[0014] Tal y como se utiliza en el presente documento, “mutación G12D” se refiere a la mutación del 12º residuo de aminoácido ubicado en el dominio G de la proteína KRAS de glicina a ácido aspártico.

[0015] Tal y como se utiliza en el presente documento, “KRAS G12D “ o “G12D” se refieren a la proteína KRAS con mutación G12D.

[0016] Tal y como se utiliza en el presente documento, “La “mutación G12V” se refiere a la mutación del 12º residuo de aminoácido ubicado en el dominio G de la proteína KRAS de glicina a una valina.

[0017] Tal y como se utiliza en el presente documento, “KRAS G12V “ o “G12V” se refieren a la proteína KRAS con mutación G12V.

[0018] Tal y como se utiliza en el presente documento, “amplificación de KRAS” o “amplificación del gen KRAS” se refieren a una alteración genética que aumenta el número de copias del gen KRAS en algunas células cancerosas. Esto puede conducir a una mayor expresión y actividad de la proteína KRAS, implicada en el crecimiento y la supervivencia de las células. La amplificación de KRAS se encuentra en algunos tipos de cáncer, tales como cánceres de pulmón, mama, esófago, ovario y testículos.

[0019] Tal y como se utiliza en el presente documento, y en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos “un” y “uno/una” y el artículo definido “el/la” incluyen referentes plurales así como singulares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0020] Tal y como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilizan en conexión con dosis, cantidades o porcentajes en peso de ingredientes de una composición o una forma

de dosificación, significan una dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por una persona con conocimientos ordinarios en la materia para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. En ciertas modalidades, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilizan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30%, dentro del 20%, dentro del 15%, dentro del 10% o dentro del 5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados.

[0021] Tal y como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilicen en conexión con un valor numérico o intervalo de valores que se proporcione para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo una temperatura o intervalo de temperaturas específico, como, tal como, el que describe una temperatura de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de pico, tal como, por ejemplo, en el análisis mediante, por ejemplo, IR o espectroscopía Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse en una medida que se considere razonable para una persona con conocimientos ordinarios en la materia sin dejar de describir la forma sólida. Las técnicas para caracterizar las formas cristalinas y los sólidos amorfos incluyen, pero no se limitan a, el análisis gravimétrico térmico (TGA, por sus siglas en inglés), la calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés), la difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), la difracción de rayos X de un solo cristal, la espectroscopía vibracional, por ejemplo espectroscopía infrarroja (IR, por sus siglas en inglés) y Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) en estado sólido y en solución, microscopía óptica, microscopía óptica de etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de las partículas (PSA, por sus siglas en inglés), análisis del área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución. En ciertas modalidades, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se utilizan en este contexto, indican que el valor numérico o el intervalo de valores puede variar dentro del 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% o 0,25% del valor o intervalo de valores recitado. Por ejemplo, en algunas modalidades,

el valor de la posición de un pico XRPD puede variar hasta $\pm 0,2^\circ 2\theta$ (o $\pm 0,2$ grados 2θ) sin dejar de describir el pico XRPD en particular.

[0022] Un grupo “alquilo” es una cadena recta saturada, parcialmente saturada o insaturada o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas modalidades, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 6 o átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, *terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, *terc*-pentilo, -2 metilpentilo, -3 metilpentilo, 4 metilpentilo, 2,3 dimetilbutilo y similares. Algunos ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando los grupos alquilo aquí descritos se dice que están “sustituidos”, pueden estarlo con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos ejemplares y las modalidades aquí descritas, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxilalquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $\text{B}(\text{OH})_2$, u $\text{O}(\text{alquilo})\text{aminocarbonilo}$.

[0023] Un grupo “alquenilo” es un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, típicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenilos de (C_2C_8) de cadena recta y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutilenilo, -1-pentenilo, 2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, 3-octenilo y similares. El doble enlace de un grupo alquenilo puede estar no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido.

[0024] Un grupo “alquinilo” se refiere a una fracción radical de hidrocarburo monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más enlaces triples

carbono-carbono. El alquinilo es opcionalmente sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico. El alquinilo incluye, pero no se limita a, aquellos radicales que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₂₀; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₁₂; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₈; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₆; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₄. Algunos ejemplos de porciones alquílicas incluyen, pero no se limitan a, etilo, propinilo y butilo.

[0025] Un grupo “cicloalquilo” es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de entre 3 y 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o en puente que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 grupos alquilo. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras modalidades el número de átomos de carbono del anillo oscila entre 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Un cicloalquilo que comprenda más de un anillo puede ser fusionado, espiro o puenteado, o combinaciones de los mismos. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o con puentes, como 1-biciclo [1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo no saturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, el ciclohexanol y similares.

[0026] Un sistema de anillos bicíclicos “con puente” incluye dos anillos que comparten tres, cuatro o cinco átomos de anillo adyacentes. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “puente” se refiere a un átomo o cadena de átomos que conecta dos partes diferentes de una molécula. Dos átomos conectados a través de un puente (normalmente, pero no siempre, dos átomos de carbono terciario) se denominan “cabezas de puente”. Aparte del puente, las dos cabezas de puente están conectadas por al menos dos átomos individuales o cadenas atómicas. Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos con puentes incluyen adamantanilo, norbornanilo, biciclo [3.2.1] octilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [3.3.1] nonilo, biciclo [3.2. .3] nonilo, 2-oxa-biciclo [2.2.2] octilo, 1-aza-biciclo [2.2.2] octilo, 3-aza-biciclo [3.2.1] octilo y 2, Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 6-dioxa-tricyclo

[3.3.1.03,7] nonilo. En una modalidad, el puente es $-(CH_2)_n-$, o sustituido o sustituido, en donde n es 1, 2, 3, 4, o 5. En una modalidad, el puente es $-CH_2-$. En una modalidad, el puente es $-(CH_2)_2-$. En una modalidad, el puente es $-(CH_2)_3-$. En una modalidad, el puente es $-CH_2-O-CH_2-$. Un sistema de anillos bicíclicos “espiro” comparte un único átomo del anillo (normalmente un átomo de carbono cuaternario) entre dos anillos.

[0027] Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen de 6 a 14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen el fenilo, el bifenilo, el naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. La frase “grupos arilo” también incluye grupos que contienen anillos fusionados, como los sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

[0028] Un “heterociclilo” es un aromático (también referido como heteroarilo) o un cicloalquilo no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están sustituidos independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros del anillo, mientras que otros de tales grupos tienen de 3 a 5, de 3 a 6, o de 3 a 8 miembros del anillo. Los heterociclicos también pueden unirse a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterociclilo puede estar sustituido o sin sustituir. Un grupo heterociclilo puede incluir múltiples anillos condensados, que incluyen, pero no se limitan a, anillos bicíclicos, tricíclicos y cuadracíclicos, así como sistemas de anillos en puente o espirocíclicos. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, que incluyen los que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, 1 y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzimidazolilo (por ejemplo, 1H benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenczo[l,4]dioxinilo y benzo[l,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos con puente que contengan un heteroátomo tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Ejemplos representativos

de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, 5 tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahydro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianoilo, dioxilo, ditianoilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditionilo, dihidroditionilo, 1,4 dioxaspiro[4.5]decano, 10 2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano, 1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano, 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2-oxo-1-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undecano, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H benzo[d][1,2,3]triazolilo), 15 benzimidazolilo (por ejemplo, 1H benzo[d]imidazolilo o 1H benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranoilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (por ej, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 20 azabenzimidazolilo o 1H imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tinaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranoilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahydroindolilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobenzimidazolilo, 25 tetrahydrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, grupos tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahydroquinolinilo. Los grupos heterociclilos no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprendan un grupo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, pirrolidilo, 30 imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranoilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo,

piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, ditanilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclos sustituidos representativos pueden ser mono sustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero no limitados a, los grupos piridilo o morfolinilo, que son 2, 3, 4, 5, o 6 sustituidos, o disustituidos con varios sustituyentes tales como los que se indican a continuación.

[0029] Un grupo “heteroarilo” es un sistema de anillos arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos de anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillos heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabenzimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotiazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tiaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y grupos quinazolinilo.

[0030] Tal y como se utiliza en el presente documento, “anillo espirocíclico” se refiere a dos o más anillos en donde los anillos adyacentes están unidos a través de un único átomo. Los anillos individuales dentro de los anillos espirocíclicos pueden ser idénticos o diferentes. Los anillos individuales en los anillos espirocíclicos pueden ser sustituidos o no sustituidos y pueden tener sustituyentes diferentes de otros anillos individuales dentro de un conjunto de anillos espirocíclicos.

[0031] Un grupo “cicloalquilo” es un radical de la fórmula -alquilo-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo

sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, cicloalquilo o ambas del grupo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

5 **[0032]** Un grupo “aralquilo” es un radical de la fórmula -alquilo-arilo, en donde alquilo y arilo se definen anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, arilo o ambas porciones del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, los grupos bencilo y fenetilo y los grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados, tales como el 4-etil-indanilo.

10 **[0033]** Un grupo “heterocicloalquilo” es un radical de la fórmula -alquilo-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el heterociclilo o en ambas porciones del grupo, alquilo y heterociclilo. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etilmorfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furano-2-ilmetilo, furano 3-ilmetilo, piridin-3-
15 ilmetilo, tetrahidrofurano-2-il-etilo e indol-2-il-propilo.

[0034] Un “halógeno” es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0035] Un grupo “hidroxialquilo” es un grupo alquilo como el descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

20 **[0036]** Un grupo “alcoxi” o “alcoxilo” es O (alquilo), en donde alquilo se define anteriormente.

[0037] Un grupo “alcoxialquilo” es (alquilo) O (alquilo), en donde alquilo se define anteriormente.

[0038] Un grupo “amino” es un radical de la fórmula: -NH₂.

25 **[0039]** Un grupo “alquilamino” es un radical de la fórmula: -NH alquilo o -N(alquilo)₂, en donde cada alquilo es independientemente como se ha definido anteriormente.

[0040] Un grupo “carboxi” es un radical de la fórmula: -C(O)OH.

30 **[0041]** Un grupo “aminocarbonilo” es un radical de la fórmula: -C(O)N(R[#])₂, -C(O)NH(R[#]) o -C(O)NH₂, en donde cada R[#] es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en el presente documento.

[0042] Un grupo “acilamino” es un radical de la fórmula: -NHC(O)(R[#])

o -N(alquilo)C(O)(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] son independientemente como se definieron anteriormente.

[0043] Un grupo “sulfonilamino” es un radical de la fórmula: -NHSO₂(R[#]) o -N(alquilo)SO₂(R[#]), en donde cada alquilo y R[#] se definen anteriormente.

5 **[0044]** Un grupo “urea” es un radical de la fórmula: -N(alquilo)C(O)N(R[#])₂, -N(alquilo)C(O)NH(R[#]), -N(alquilo)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]), or -NH(CO)NHR[#], en donde cada alquilo y R[#] son independientemente como se definieron anteriormente.

10 **[0045]** Cuando los grupos descritos en el presente documento, con la excepción del grupo alquilo, se dice que están “sustituidos”, pueden estarlo con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son aquellos que se encuentran en los compuestos y modalidades ejemplares descritos en el presente documento, así como el halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; 15 enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂, O(alquilo) aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 20 ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo policíclico monocíclico o fusionado o no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, 25 pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranoilo) ariloxi; aralquilo; heterociclilo; y heterociclilo alcoxi.

[0046] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen un ácido y una base inorgánicos y un 30 ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las conocidas en

la técnica, ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

5 **[0047]** Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” o “estereoméricamente puro” significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tenga un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de alrededor del 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor del 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, superior a alrededor del 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o superior a alrededor del 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor del 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Tales formas isoméricas están incluidas en su totalidad en las modalidades descritas en el presente documento, incluidas las mezclas de las mismas.

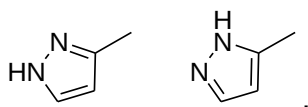
25 **[0048]** El uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas, están comprendidos en las modalidades aquí descritas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular pueden utilizarse en los métodos y composiciones descritos en el presente documento. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse utilizando técnicas estándar como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Ver, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press,

Notre Dame, IN, 1972).

[0049] También debe tenerse en cuenta que los compuestos pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans, o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, los compuestos se aíslan como isómero E o Z. En otras modalidades, los compuestos son una mezcla de los isómeros E y Z.

[0050] Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, “atropisómeros” se refiere a los estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de un único eje de enlace donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los isómeros rotacionales individuales.

[0051] “Tautómeros” se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros entre sí:



[0052] Como comprenderá fácilmente un experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomería y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

[0053] También debe tenerse en cuenta que los compuestos pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre 35 (^{35}S) o carbono 14 (^{14}C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (^2H), carbono 13 (^{13}C) o nitrógeno 15 (^{15}N). Tal y como se utiliza en el presente documento, un “isotopólogo” es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término “enriquecido isotópicamente” se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo. “Enriquecido isotópicamente” también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo. El término “composición isotópica” se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un

átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de unión, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos descritos en el presente documento, ya sean radiactivas o no, pretenden incluirse en el alcance de las modalidades proporcionadas en el presente documento. En algunas modalidades, se proporcionan isotopólogos de los compuestos, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos enriquecidos en deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

[0054] “Tratar” tal y como se utiliza en el presente documento, significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados a un trastorno, enfermedad o afección, o ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento de dichos síntomas, o aliviar o erradicar las causas del trastorno, enfermedad o afección en sí. En algunas modalidades, “tratar” significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o una ralentización, o detención de una mayor progresión o empeoramiento de dichos síntomas. En otra modalidad, “tratar” significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o de los síntomas asociados a una afección, en donde la afección es tratable o prevenible mediante la inhibición de KRAS; de manera preferible G12D y/o G12V.

[0055] “Prevenir” tal y como se utiliza en el presente documento, significa un método para retrasar y/o impedir la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una modalidad, la afección es una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de KRAS; de manera preferible G12D y/o G12V.

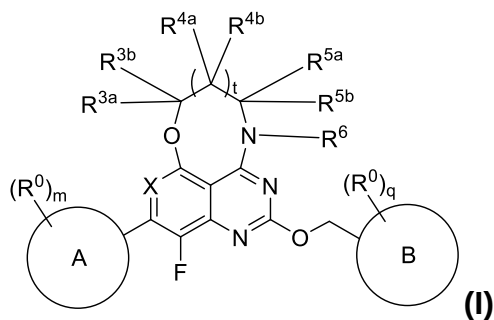
[0056] El término “cantidad efectiva” en conexión con un compuesto significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o los síntomas de los mismos, descritos en el presente documento.

[0057] El término “sujeto” incluye un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o un conejillo de indias, en una modalidad un

mamífero, en otra modalidad un ser humano.

[0058] COMPUESTOS

[0059] Aspecto 1: Se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

el anillo A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

el anillo B es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

X es N, o C-R⁸;

cada uno de R⁰ es, de manera independiente, H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o uno o más pares de los grupos R⁰, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

de manera opcional, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, es, de manera independiente, H, halógeno, amino sustituido o no sustituido, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o

los grupos R^{3a}, y R^{3b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo

5 substituído ou não substituído, o heterociclilo substituído ou não substituído; o

cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

cicloalquilo substituído ou não substituído, o heterocíclico substituído ou não s

cicloalquilo substituído ou não substituído, o heterocíclico substituído ou não substituído; o

10 los grupos R^{4a} , y R^{5a} , junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

15 R⁸ es H, halógeno, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alqueno de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo halogenado de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo halogenado de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo halogenado de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, CN, OH, o amino;

20 t es 0, o 1; y

 cada uno de m , y q es, de manera independiente, un entero entre 0 y el número máximo de los grupos sustituyentes permitidos en los anillos A , y B , respectivamente.

25 (I)



y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y

profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

el anillo A es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 el anillo B es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

X es N, o C-R⁸;

10 cada uno de R⁰ es, de manera independiente, H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alqueno de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o uno o más pares de los grupos R⁰, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 los grupos R^{3a}, y R^{4a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; y cada uno de R^{3b}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, es, de manera independiente, H, halógeno, amino sustituido o no sustituido, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o los grupos R^{5a}, y R^{5b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

20 los grupos R^{3a}, y R^{5a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; y cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, y R^{5b}, es, de manera independiente, H, halógeno, amino sustituido o no sustituido, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o los grupos R^{4a}, y R^{4b}, junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

30 los grupos R^{4a}, y R^{5a}, junto con los átomos a los cuales estos se enlazan, forman

cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; y cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} , y R^{5b} , es, de manera independiente, H, halógeno, amino sustituido o no sustituido, -CN, -OH, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alcoxi de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido, alquilamino de C_{1-4} sustituido o no sustituido, carboxi, nitro, tiol, o tioéter; o los grupos R^{3a} , y R^{3b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^6 es H, alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, alcoxi de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 8 miembros sustituido o no sustituido;

R^8 es H, halógeno, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquenilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxi de C_{1-4} sustituido o no sustituido, alquilo halogenado de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo halogenado de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxi halogenado de C_{1-4} sustituido o no sustituido, CN, OH, o amino;

t es 0, o 1; y

cada uno de m, y q es, de manera independiente, un entero entre 0 y el número máximo de los grupos sustituyentes permitidos en los anillos A, y B, respectivamente.

[0061] En alguna modalidad, m es un entero entre 0 y 5. En alguna modalidad, m es un entero entre 1 y 4. En alguna modalidad, m es un entero entre 2 y 3. En alguna modalidad, m es un entero de 2 o 3. En alguna modalidad, q es un entero entre 0 y 5. En alguna modalidad, q es un entero entre 1 y 4. En alguna modalidad, q es un entero entre 1 y 3. En alguna modalidad, q es un entero de 1 o 2.

[0062] En una modalidad, X es N. En una modalidad, X es $C-R^8$. En una modalidad, X es C-H, C-F, C-Cl, o $C-CF_3$. En una modalidad, X es C-Cl. En una modalidad, X es $C-CF_3$.

[0063] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 miembros hasta 8 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo.

[0064] Aspecto 3:

[0065] En una modalidad, el anillo A es un grupo arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes. En una modalidad, el sustituyente

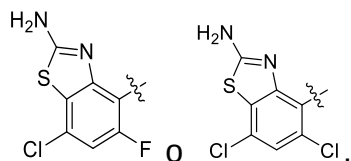
es F, Cl, Br, amino, -CN, OH, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CH₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, vinil(-CH=CH),- propilenilo (por ejemplo, -C(CH₃)=CH),-CF=CH, arilo, heteroarilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, vinilo, propilenilo, alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, o hexoxi. En una modalidad, el sustituyente es F, Cl, Br, amino, -CN, OH, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CH₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, vinil(-CH=CH),- propilenilo (tal como -C(CH₃)=CH), -CF=CH, arilo, heteroarilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorometilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, vinilo, propilenilo, alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, o hexoxi.

[0066] En una modalidad, el anillo A es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 hasta 7 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 hasta 12 miembros sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes. En algunas modalidades preferidas, el anillo A es piridilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolopiridinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, o quinazolinilo. En una modalidad, el sustituyente es F, Cl, Br, C(CH₃)=CH o -CH=CH, -CF=CH, -CN, OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CH₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, arilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, vinilo, propilenilo, alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, o hexoxi. En una modalidad, el sustituyente es F, Cl, Br, C(CH₃)=CH o -CH=CH, -CF=CH, -CN, OH, NH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CH₃, -CF₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, arilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorometilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, vinilo, propilenilo, alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, o hexoxi. En algunas modalidades preferidas, el anillo A es piridilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolopiridinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, o quinazolinilo.



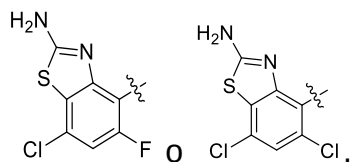
Chemical structures of four substituted benzimidazole derivatives are shown, separated by commas:

- 2-amino-4-fluorobenzimidazole
- 2-amino-5-fluorobenzimidazole
- 2-amino-4-fluorobenzoxazole
- 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenylamine



Chemical structures of four substituted benzimidazole derivatives are shown, separated by commas:

- 2-amino-4-fluorobenzimidazole
- 2-amino-5-fluorobenzimidazole
- 2-amino-6-fluorobenzimidazole
- 2-amino-4-(trifluoromethyl)benzimidazole






 , o . En una

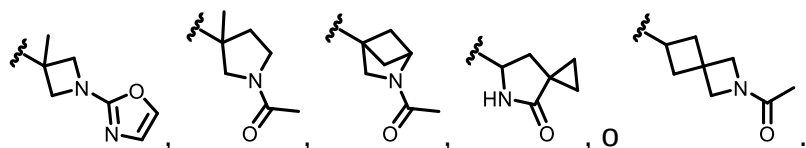
Nc1nc2cc(F)ccc2s1Nc1c(C#N)c2cc(F)ccc2s1

[0072] Aspecto 4:

[0073] En una modalidad, el anillo B es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heterociclilo comprende al menos un oxígeno como el miembro del anillo. En una modalidad, el heterociclilo comprende al menos un nitrógeno como el miembro del anillo.

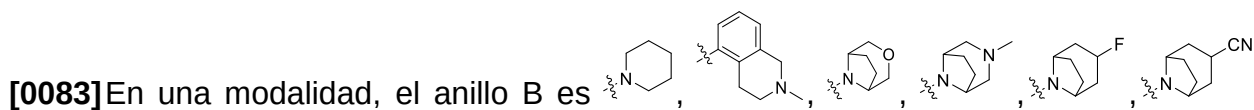
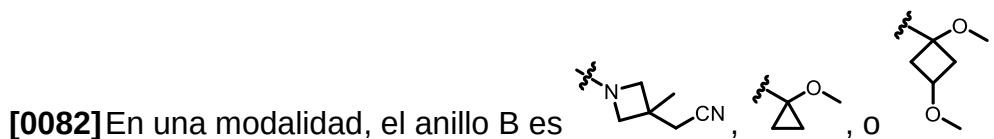
[0074] En una modalidad, el anillo B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, anillo heterocíclico de 3 hasta 9 miembros que comprende uno o dos o tres átomos de nitrógeno como los miembros del anillo. En una modalidad, el anillo B es oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, fenilo, tetrahidropiridinilo, azetidino, pirrolidinilo, octahidroindolizino, octahidroquinolizino, hexahidro-1H-pirrolizino, tetrahidroisoquinolino, o tetrahidropiridilo; y el anillo B está sustituido de manera opcional. En una modalidad, el anillo B es oxetanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidro-2H-piranilo, dihidro-2H-piranilo, oxabicyclo[2.1.1]hexilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxabicyclo[3.2.1]octilo, oxabicyclo[2.2.2]octilo, oxaspiro[3.5]nonilo, o oxaspiro[3.4]octyl; y el anillo B está sustituido de manera opcional. En una modalidad, el anillo B está sustituido de manera opcional con halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, o alquilo sustituido de manera opcional con halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo, cicloalquilo o cicloalquiloxi.

[0075] En una modalidad, el anillo B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, anillo heterocíclico de 3 hasta 9 miembros que comprende uno o dos o tres átomos de nitrógeno como los miembros del anillo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, fenilo o tetrahidropiridinilo sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes. En una modalidad, el sustituyente es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, -alqueno de C₂₋₈, -alquino de C₂₋₈, alcoxi de C₁₋₈-alquilo de C₁₋₈-, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazinilo, imidazolilo, tiazolilo,

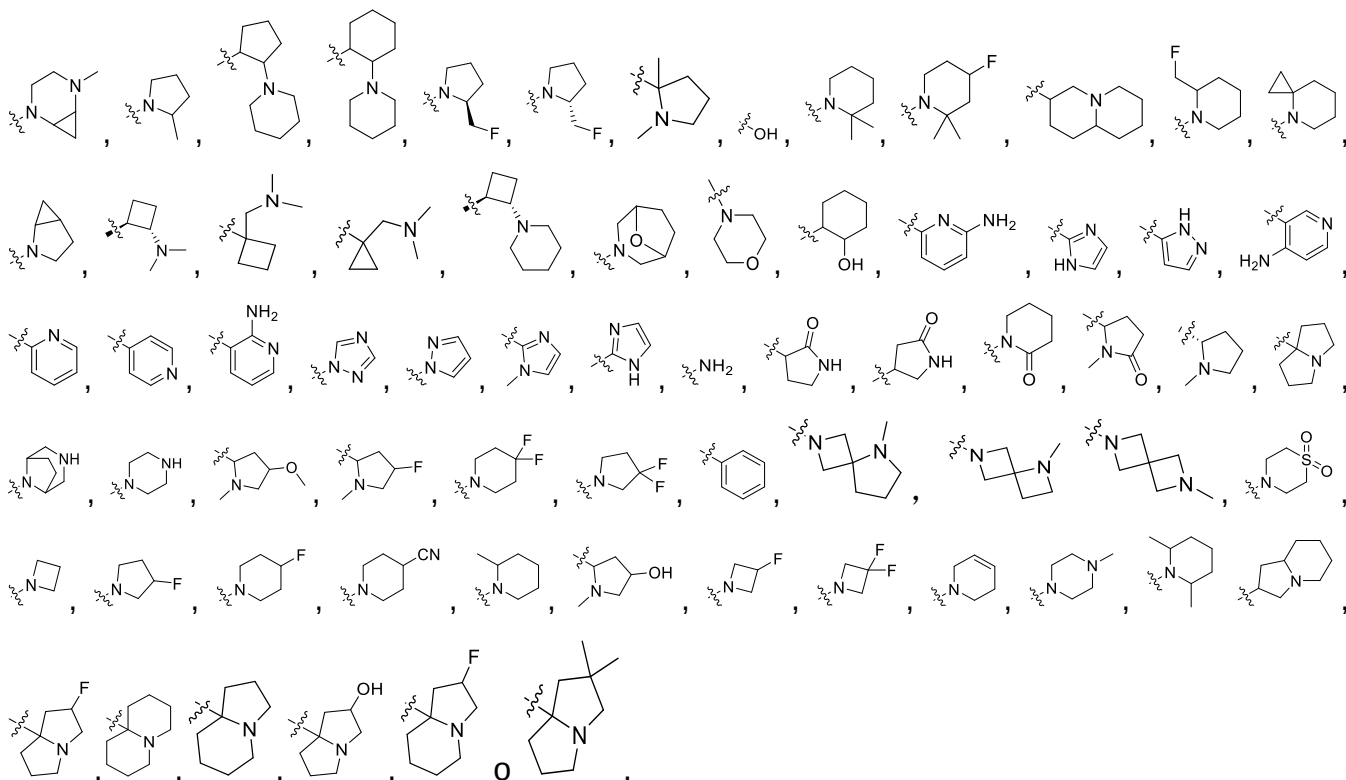


[0080] En una modalidad, el anillo B es azetidilo, piridilo, isoxazolilo, oxazolilo, dihidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-piraniilo, pirrolidinonilo, azaspiro[3.3]heptilo, azabicyclo[2.1.1]hexilo, pirrolidilo, 1H-pirazolilo; y el anillo B está sustituido de manera opcional.

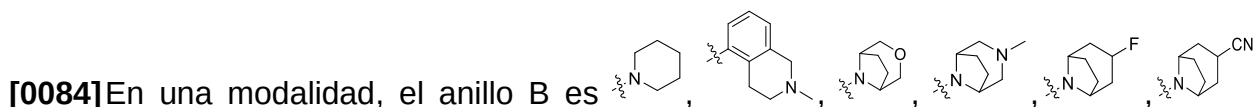
5 **[0081]** En una modalidad, el anillo B es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o azetidyl; y el anillo B está sustituido de manera opcional.

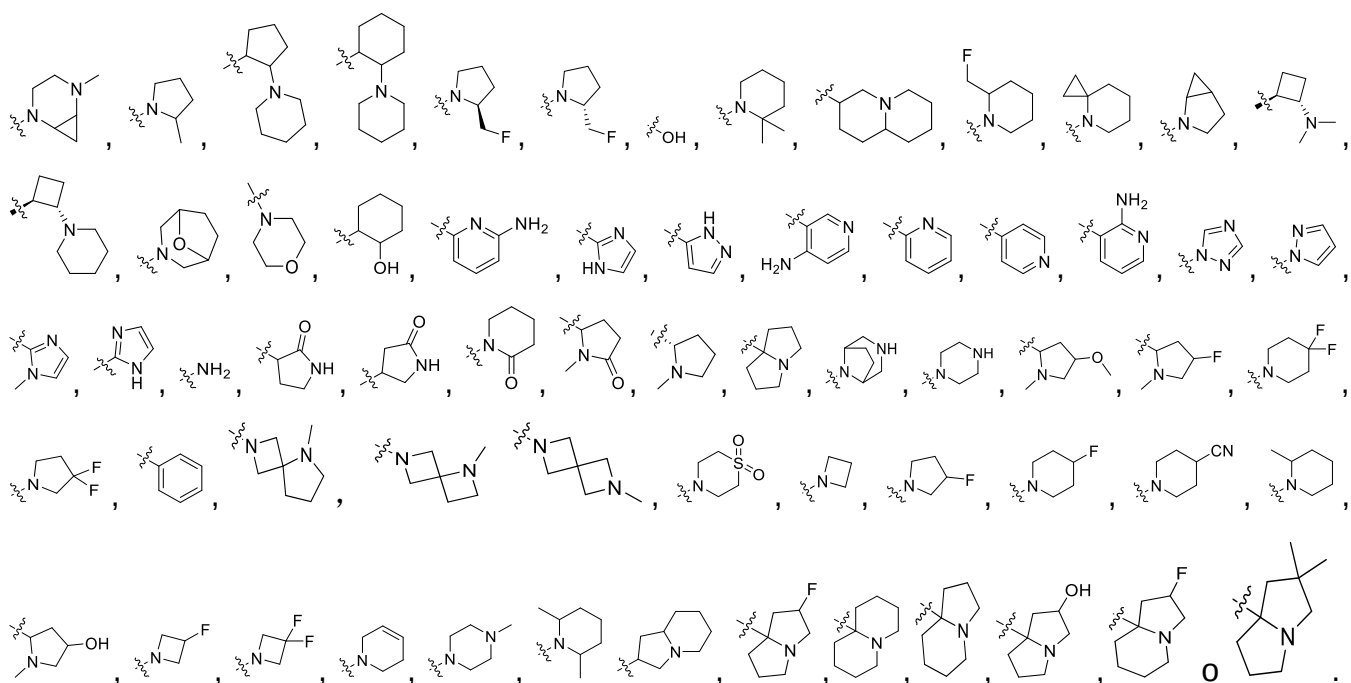


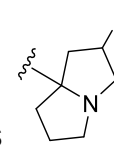
10

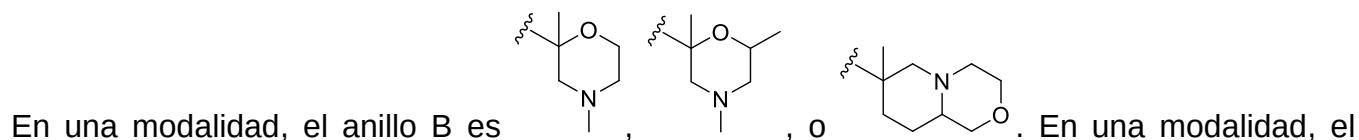
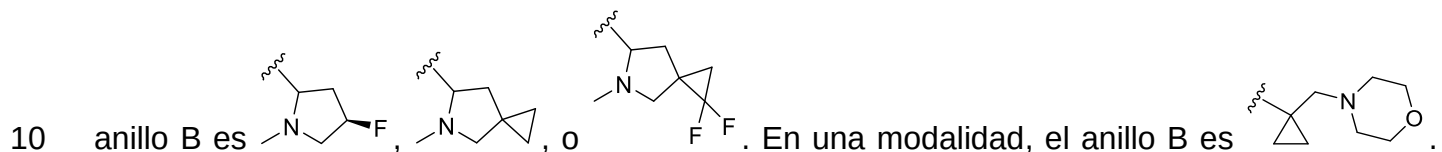
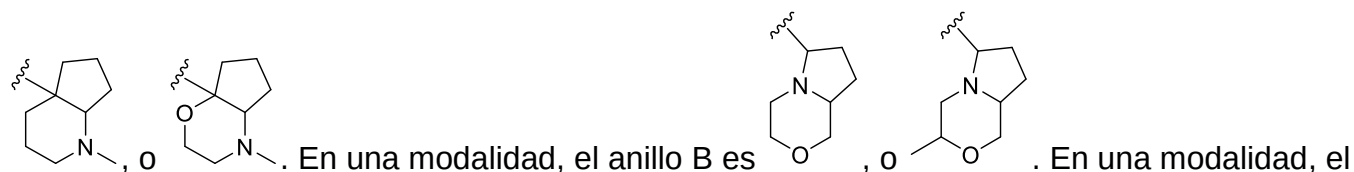
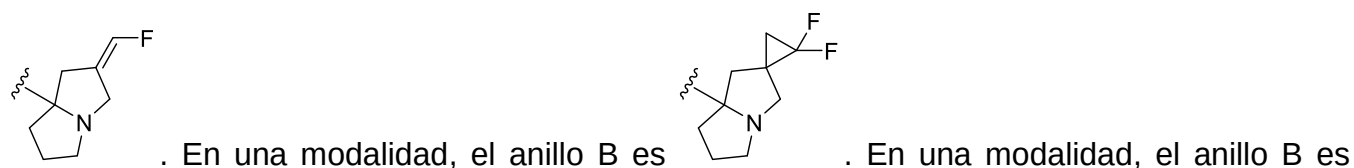
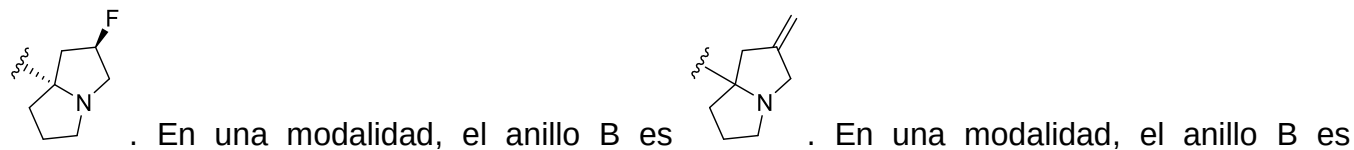


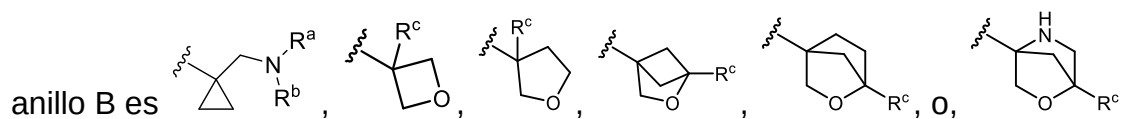
15





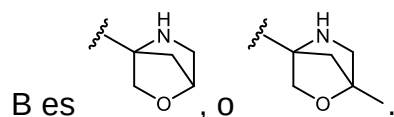
[0085] En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, el anillo B es





en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

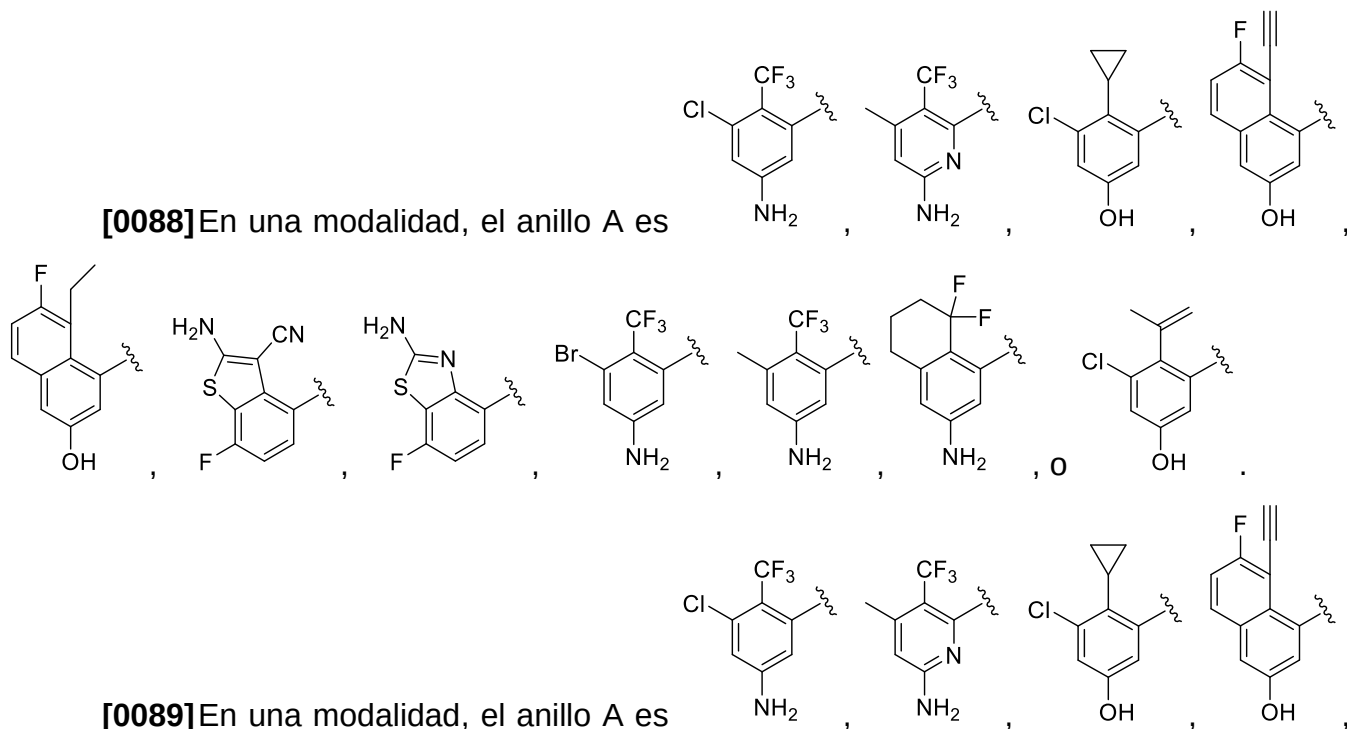
- 5 R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo



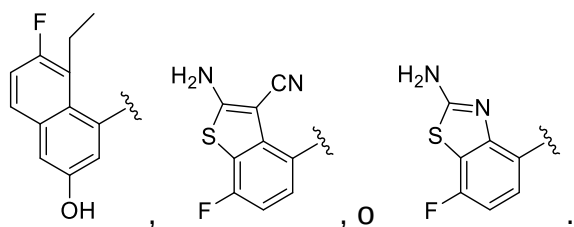
[0086] Aspecto 5:

- 10 [0087] En una modalidad, el anillo A es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, benzo[b]tiofenilo sustituido o no sustituido, o benzo[d]tiazolilo sustituido o no sustituido.

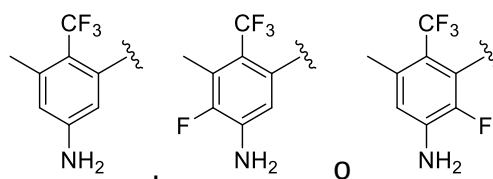
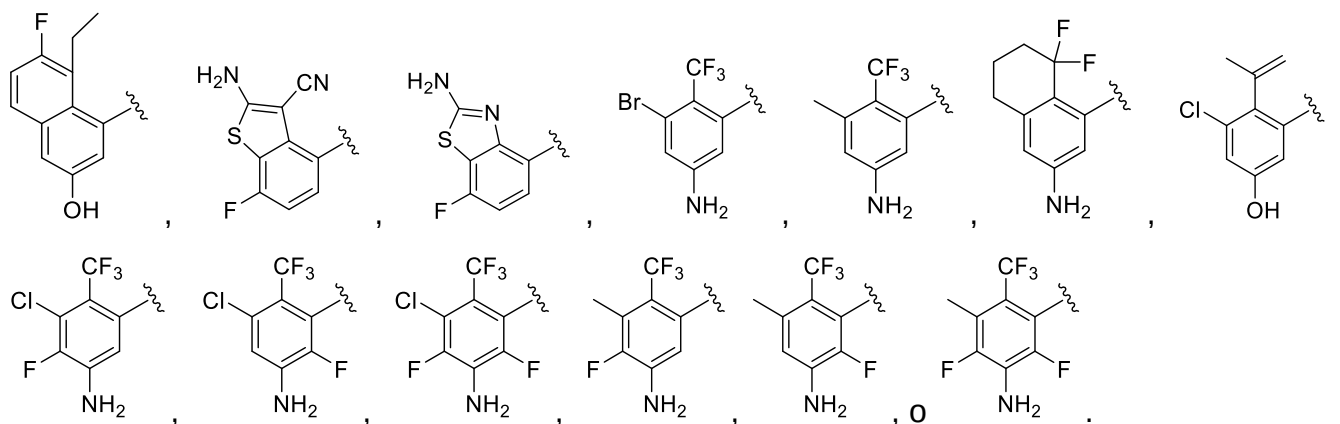
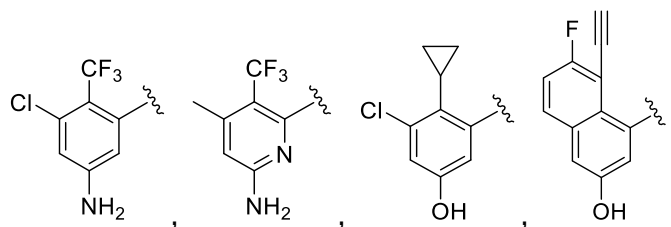
[0088] En una modalidad, el anillo A es



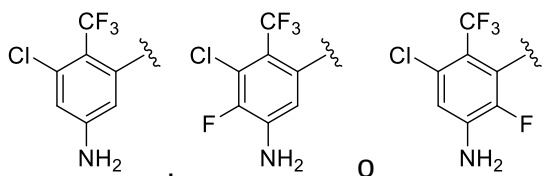
[0089] En una modalidad, el anillo A es



[0090] En una modalidad, el anillo A es



5 **[0091]** En una modalidad, el anillo A es



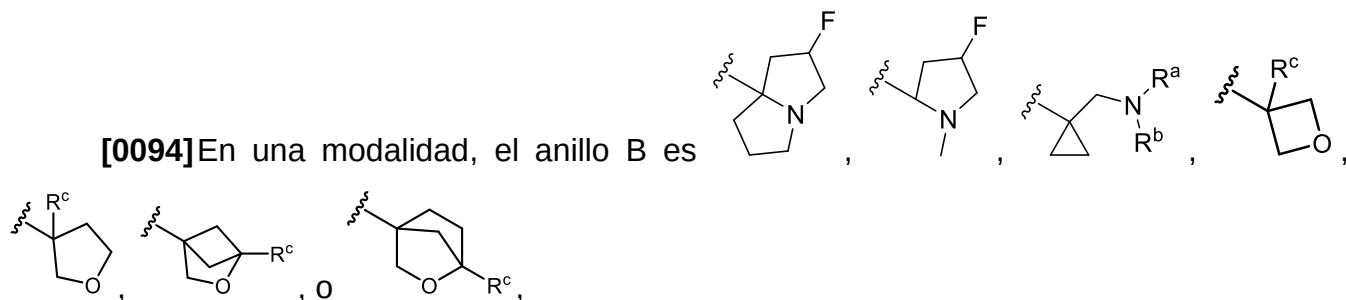
modalidad, el anillo A es

[0092] Aspecto 6:

[0093] En una modalidad, el anillo B es hexahidro-1H-pirrolizino sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, aminometilciclopropilo sustituido o no sustituido, oxetanilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, oxabicyclo[2.1.1]hexanilo sustituido o no sustituido, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo sustituido o no sustituido.

10

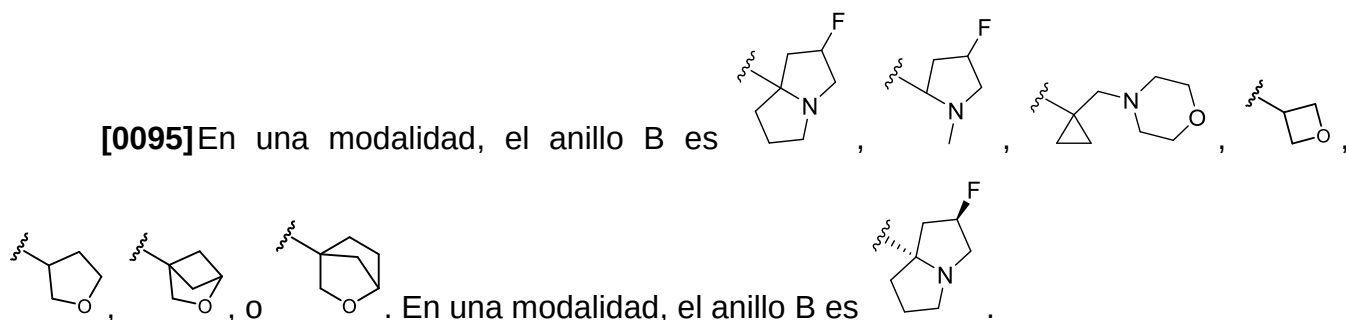
[0094] En una modalidad, el anillo B es



en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se
5 enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

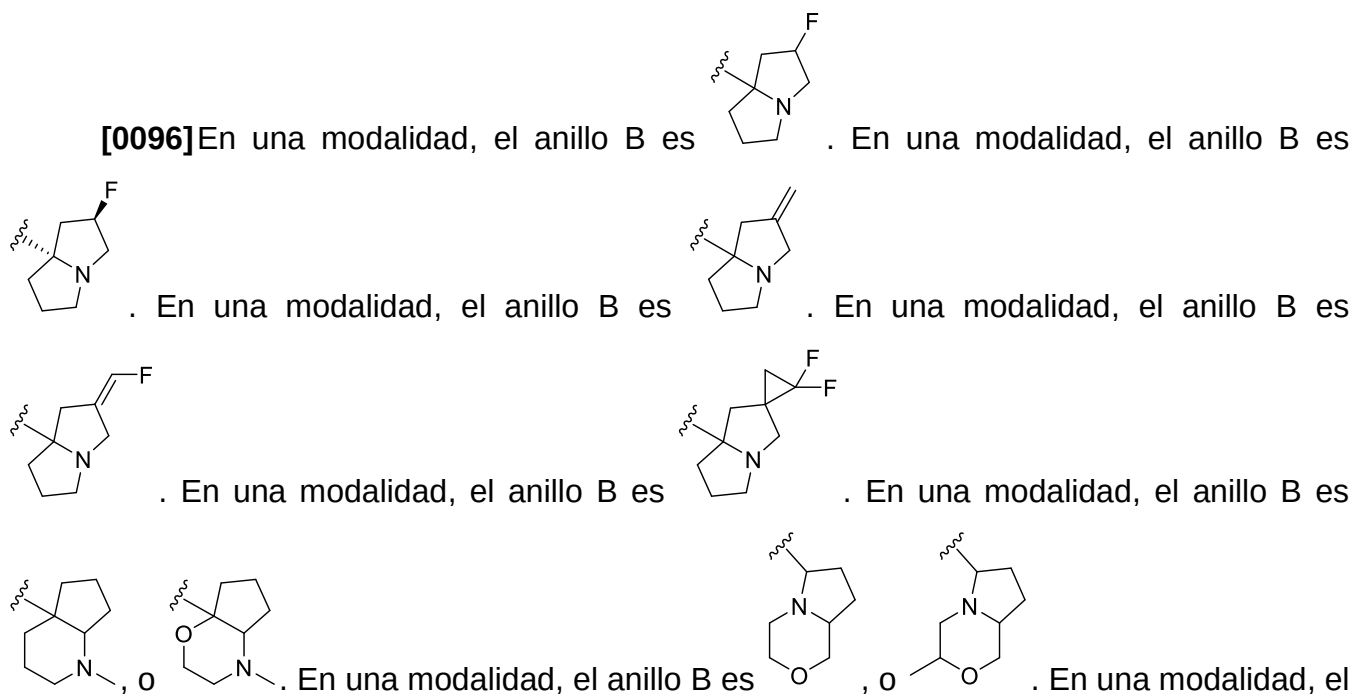
R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

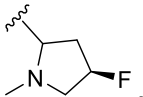
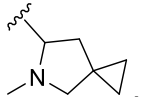
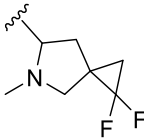
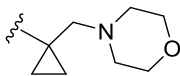
[0095] En una modalidad, el anillo B es

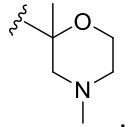
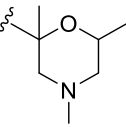
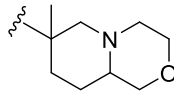


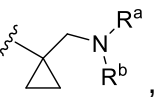
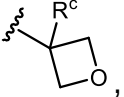
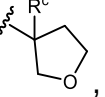
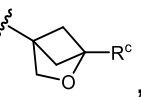
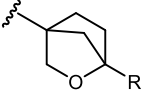
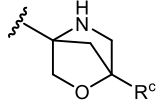
10

[0096] En una modalidad, el anillo B es



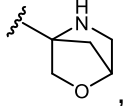
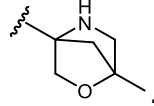
anillo B es , , o . En una modalidad, el anillo B es .

En una modalidad, el anillo B es , , o . En una modalidad, el

anillo B es , , , , , o, .

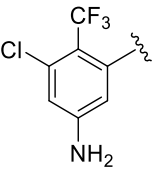
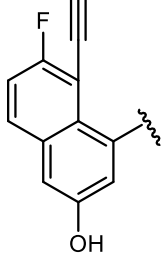
en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

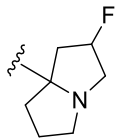
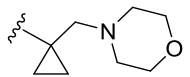
R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, alcoxilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo

B es , o .

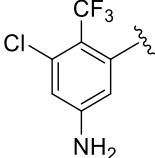
10 **[0097] Aspecto 7:** En una modalidad, t es 0.

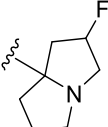
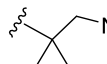
[0098] Grupo 2.1: En una modalidad, X es N.

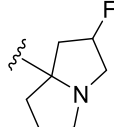
[0099] En una modalidad, el anillo A es , o ; y el anillo B es

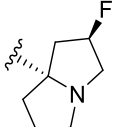
 o .

15 **[0100]** En una modalidad, R¹ es metilo, o Cl. En una modalidad, R² es -CF₃. En una modalidad, R⁷ es -NH₂.

[0101] Grupo 2.1.1: En una modalidad, el anillo A es .

[0102] En una modalidad, el anillo B es , o .

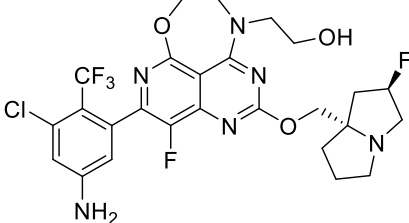
[0103] Grupo 2.1.1.1: En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el

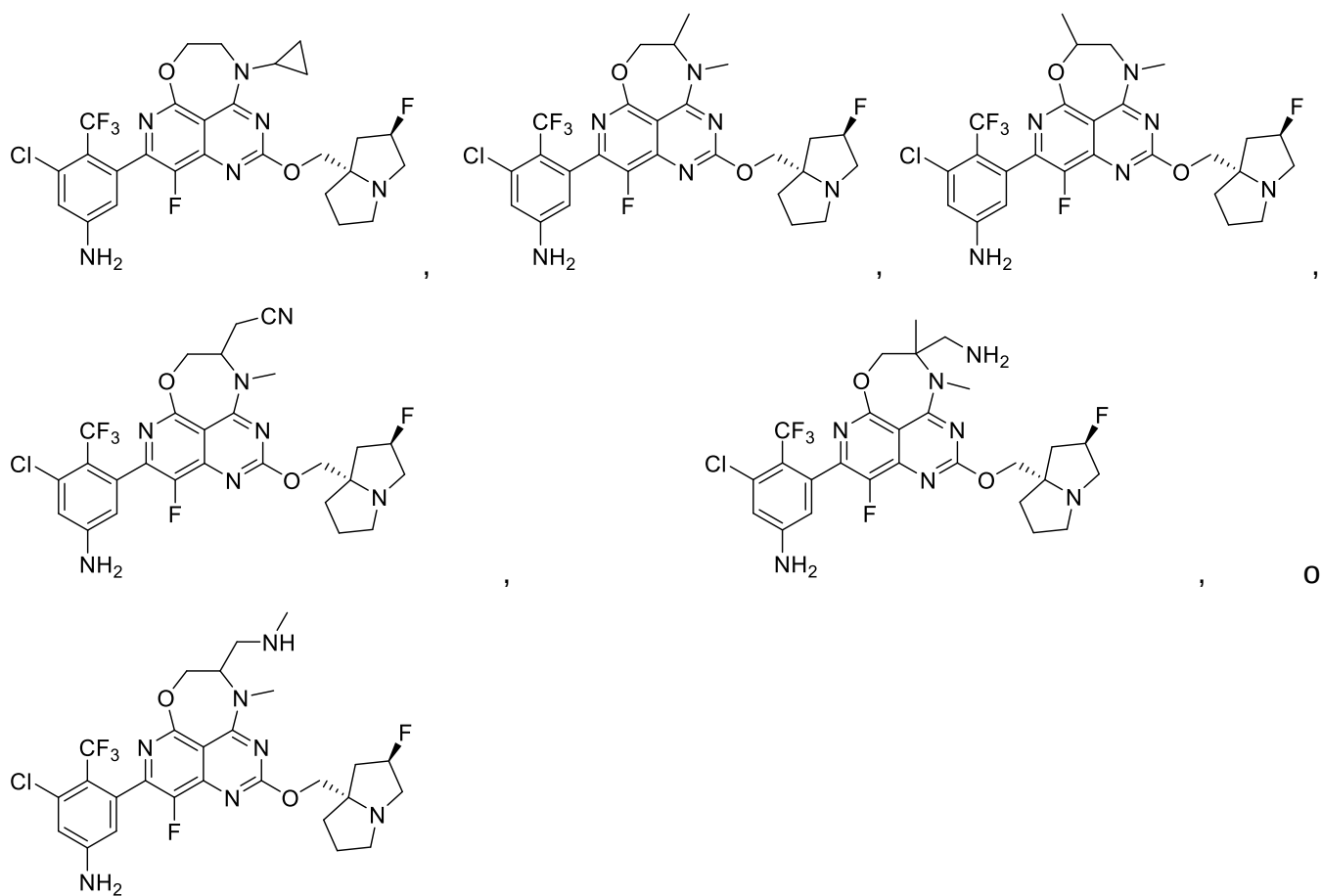
anillo B es .

[0104] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

[0105] En una modalidad, R^6 es metilo, etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, sustituido de manera opcional por CN o OH. En una modalidad, R^6 es metilo. En una modalidad, R^6 es 2-hidroxietilo. En una modalidad, R^6 es ciclopropilo.

[0106] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, metilo sustituido o no sustituido, o etilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, metilo, o etilo, sustituido de manera opcional por OH, CN, amino, o metilamino.

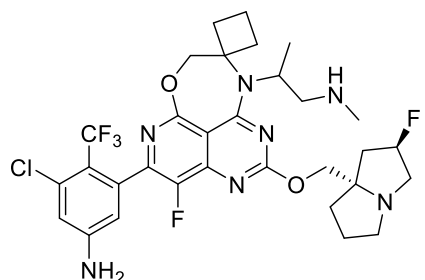
[0107] En una modalidad, el compuesto es ,



[0108] En una modalidad, R^6 es metilo.

- 5 **[0109]** En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman ciclopropilo sustituido o no sustituido, o ciclobutilo sustituido o no sustituido.

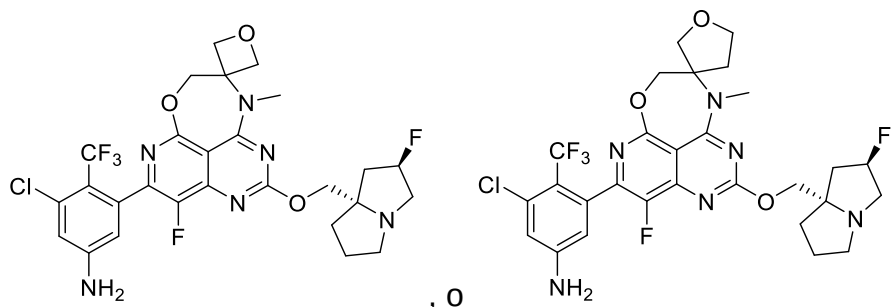
[0110] En una modalidad, el compuesto es



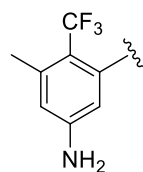
[0111] En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman heterociclilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo. En una modalidad, el heterociclilo es

oxetanilo, o tetrahidrofuranilo. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo. En una modalidad, el heterociclilo es tetrahidrofuranilo.

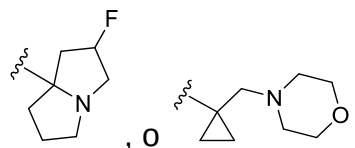
[0112] En una modalidad, el compuesto es



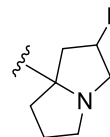
5 [0113] Grupo 2.1.2: En una modalidad, el anillo A es



[0114] En una modalidad, el anillo B es

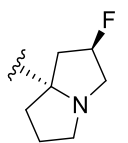


[0115] Grupo 2.1.2.1: En una modalidad, el anillo B es

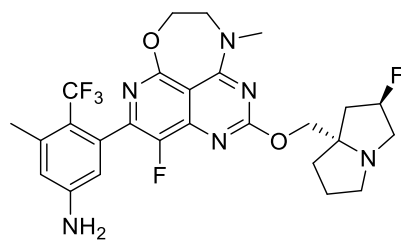


. En una modalidad, el

anillo B es

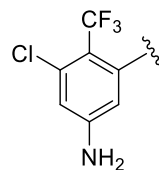


[0116] En una modalidad, el compuesto es

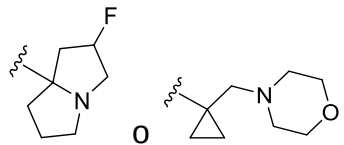


10 [0117] Aspecto 8: En una modalidad, t es 1.

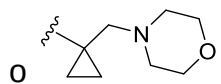
[0118] Grupo 3.1: En una modalidad, X es N.



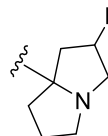
[0119] Grupo 3.1.1.1: En una modalidad, el anillo A es



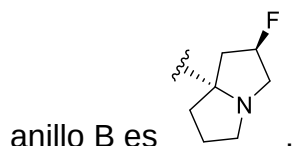
[0120] En una modalidad, el anillo B es



[0121] Grupo 3.1.1.1: En una modalidad, el anillo B es



. En una modalidad, el



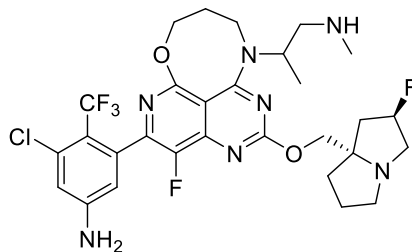
anillo B es

5 **[0122]** En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

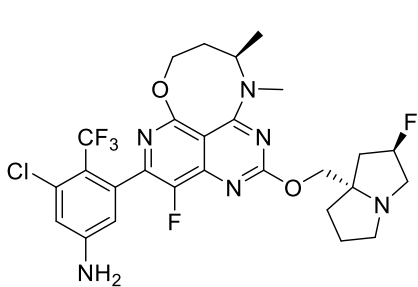
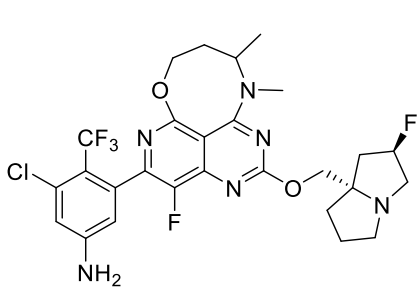
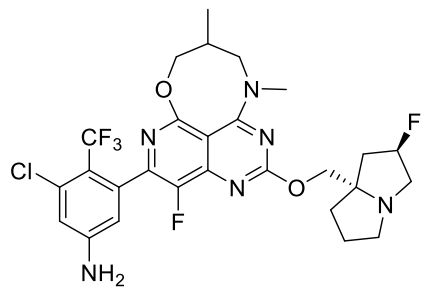
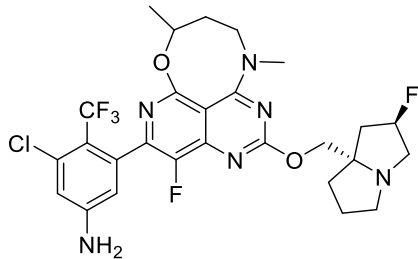
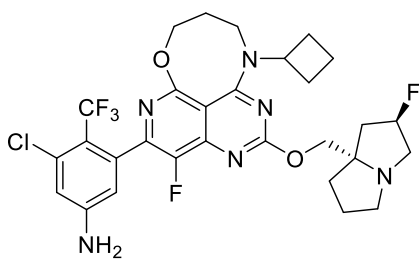
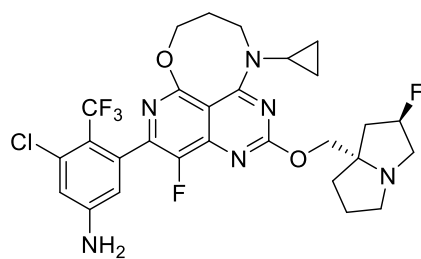
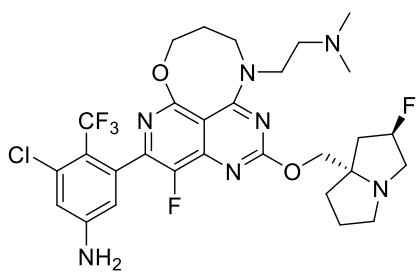
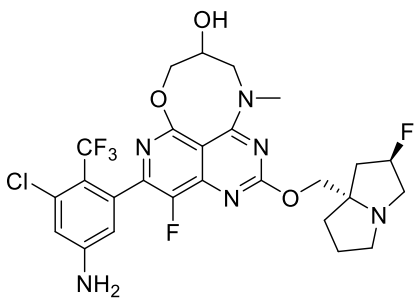
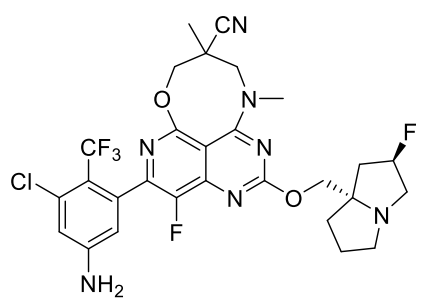
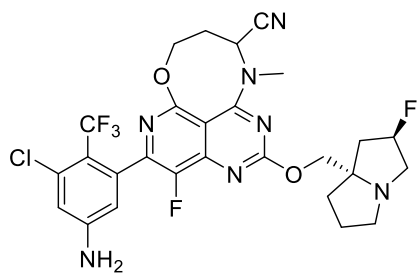
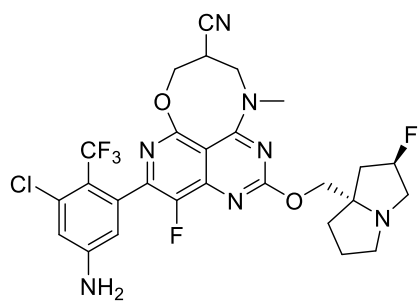
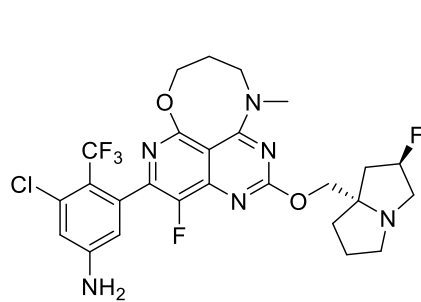
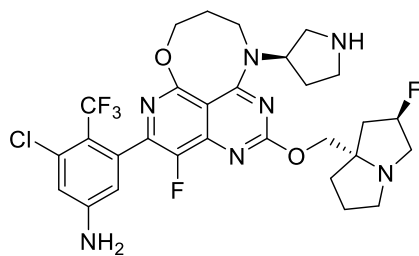
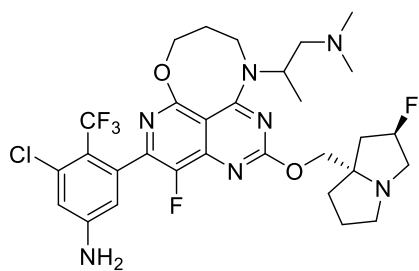
10 **[0123]** En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, metilo sustituido o no sustituido, o etilo sustituido o no sustituido.

[0124] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

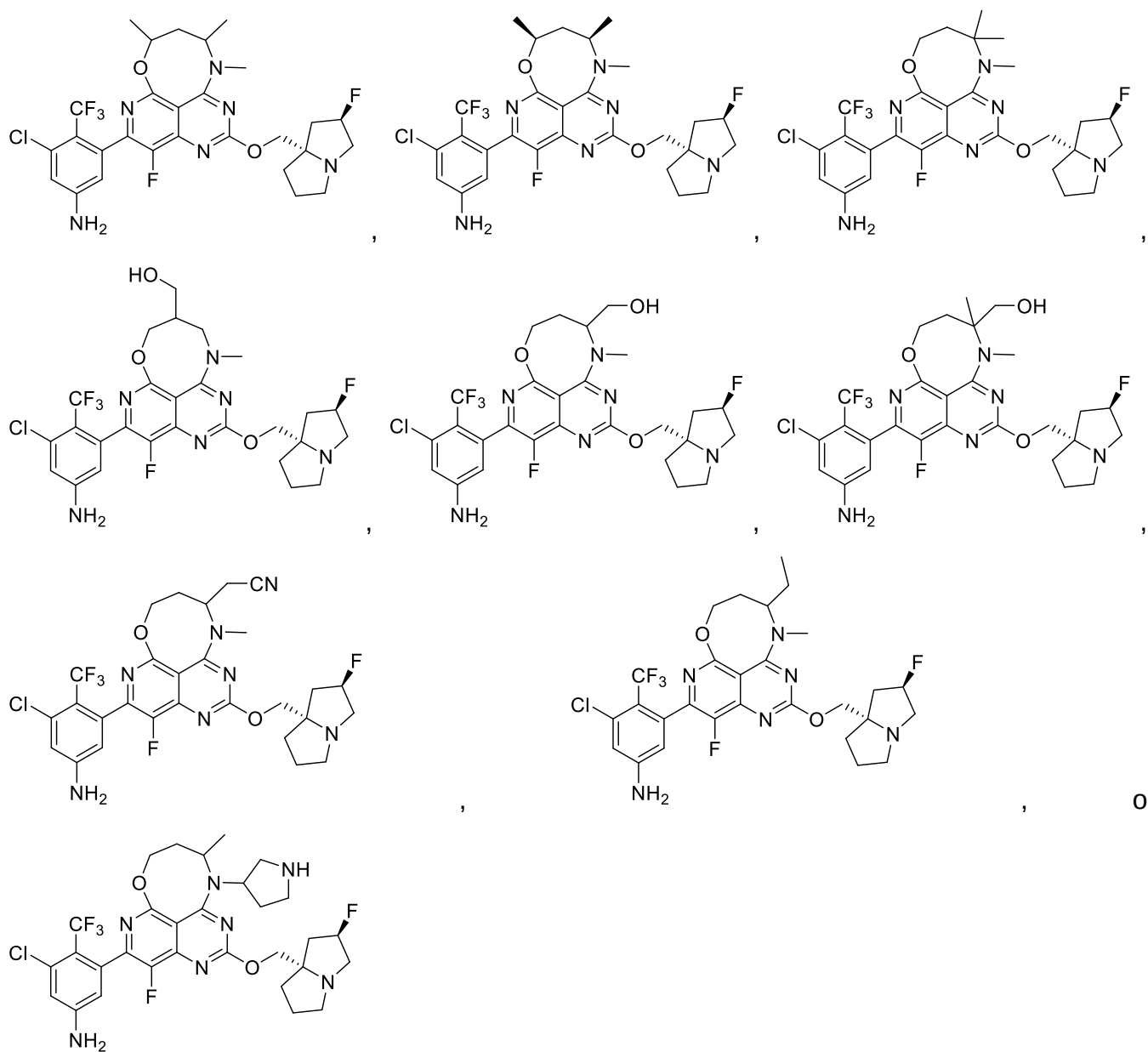
15 **[0125]** En una modalidad, R^6 es metilo, etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, sustituido de manera opcional por CN o OH. En una modalidad, R^6 es metilo. En una modalidad, R^6 es ciclopropilo. En una modalidad, R^6 es ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es 1-(metilamino)propan-2-ilo.



[0126] En una modalidad, el compuesto es



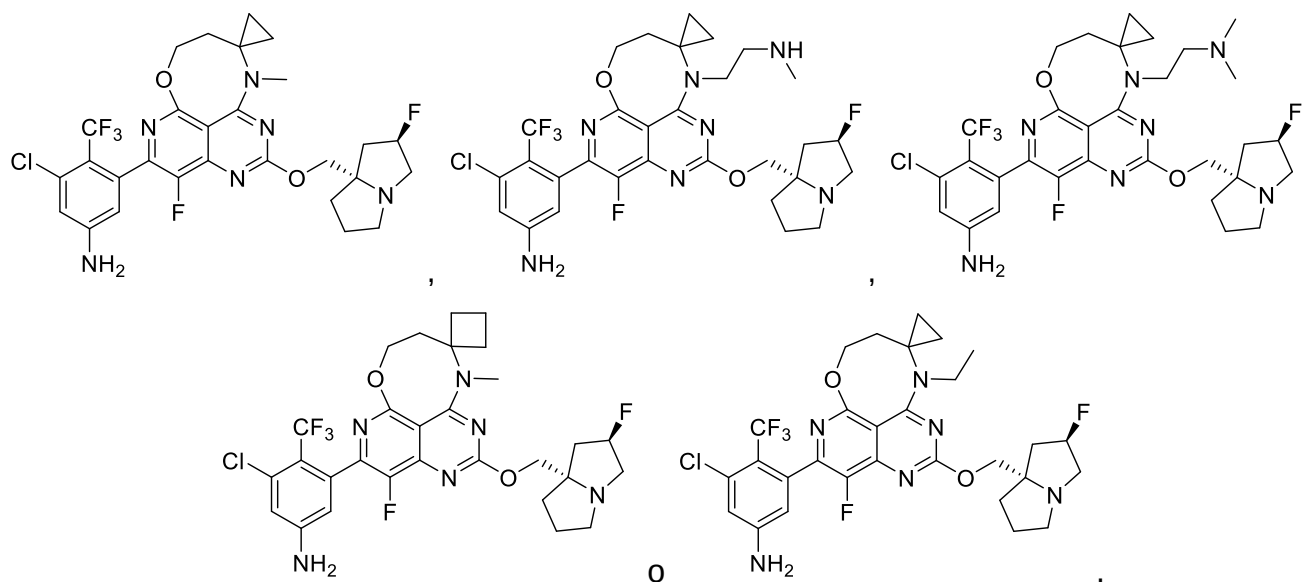
5



- 5 **[0127]** En una modalidad, R⁶ es metilo, 2-(metilamino)-etilo, o 2-(dimetilamino)-etilo.

[0128] En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cicloalquilo de C_{3-5} es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En una modalidad, el heterocicilo es ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, el heterocicilo es ciclopropilo. En una modalidad, el heterocicilo es ciclobutilo.

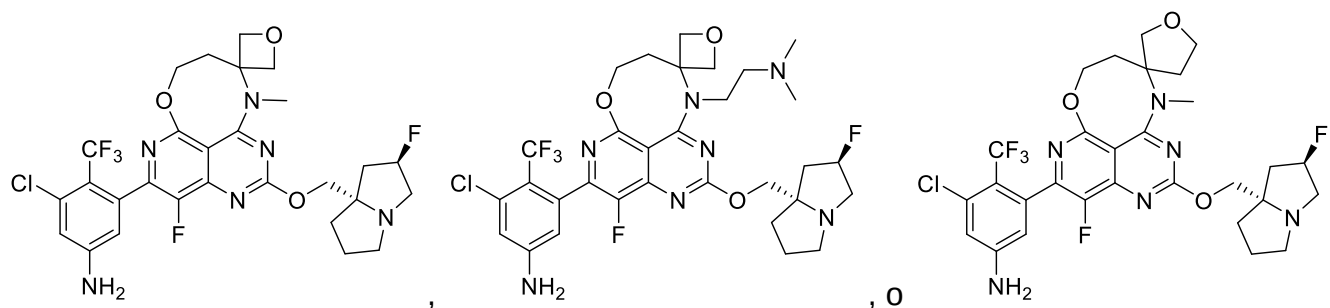
- [0129]** En una modalidad, el compuesto es



[0130] En una modalidad, R^{5a} y R^{5b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman heterociclilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo, o tetrahidrofuranilo. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo. En una modalidad, el heterociclilo es tetrahidrofuranilo.

[0131] En una modalidad, R^6 es metilo, 2-(metilamino)-etilo, o 2-(dimetilamino)-etilo.

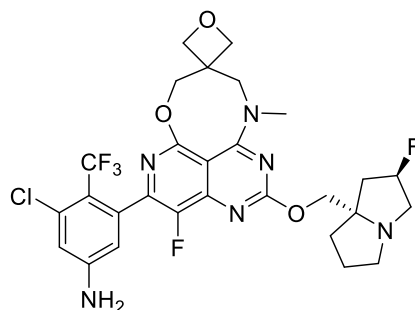
[0132] En una modalidad, el compuesto es



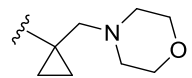
[0133] En una modalidad, R^{4a} y R^{4b} , junto con el átomo al cual estos se enlazan, forman heterociclilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo, o tetrahidrofuranilo. En una modalidad, el heterociclilo es tetrahidrofuranilo. En una modalidad, el heterociclilo es oxetanilo.

[0134] En una modalidad, R^6 es metilo.

[0135] En una modalidad, el compuesto es



[0136] Grupo 3.1.1.3: En una modalidad, el anillo B es

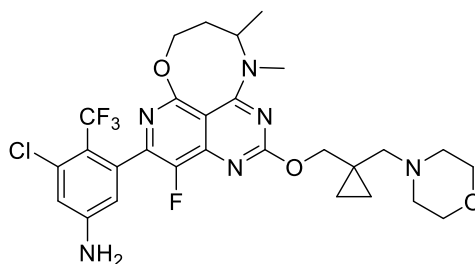


[0137] En una modalidad, R⁶ es alquilo de C₁₋₅ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterocicilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

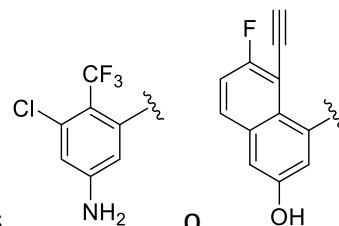
[0138] En una modalidad, R⁶ es metilo, etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, sustituido de manera opcional por CN o OH. En una modalidad, R⁶ es metilo.

[0139] En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

[0140] En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, metilo sustituido o no sustituido, o etilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, o metilo,



[0141] En una modalidad, el compuesto es



[0142] En una modalidad, el anillo A es

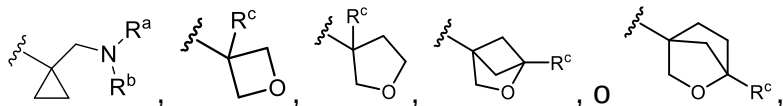


o



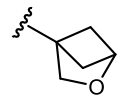
;

y el anillo B es,



en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

- 5 R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.



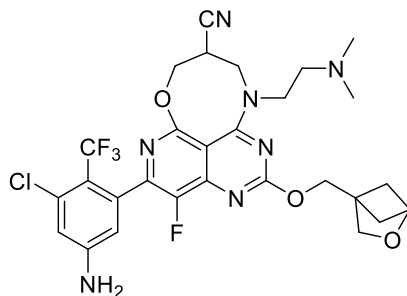
[0143] Grupo 3.1.1.6: En una modalidad, el anillo B es

- 10 [0144] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

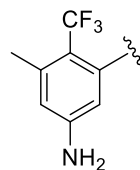
[0145] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, metilo sustituido o no sustituido, o etilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o CN,

- 15 [0146] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

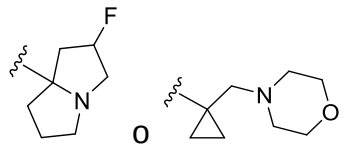
- 20 [0147] En una modalidad, R^6 es metilo, etilo, ciclopropilo, o ciclobutilo, sustituido de manera opcional por CN o OH. En una modalidad, R^6 es 2-(dimetilamino)etilo, o 1-(metilamino)propan-2-ilo.



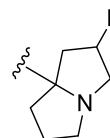
[0148] En una modalidad, el compuesto es



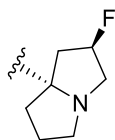
[0149] Grupo 3.1.2: En una modalidad, el anillo A es .



[0150] En una modalidad, el anillo B es .



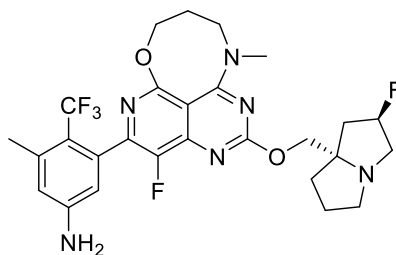
[0151] Grupo 3.1.2.1: En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el



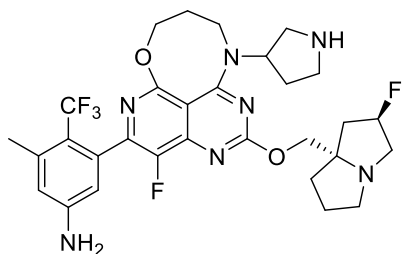
anillo B es .

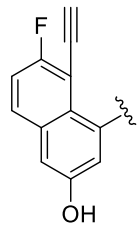
5 **[0152]** En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido.

[0153] En una modalidad, R^6 es metilo, o pirrolidinilo. En una modalidad, R^6 es metilo. En una modalidad, R^6 es pirrolidinilo.

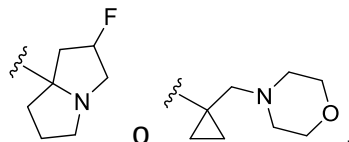


10 **[0154]** En una modalidad, el compuesto es , o

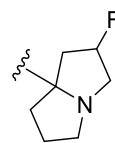




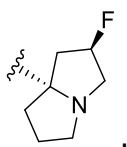
[0155] Grupo 3.1.4: En una modalidad, el anillo A es .



[0156] En una modalidad, el anillo B es .



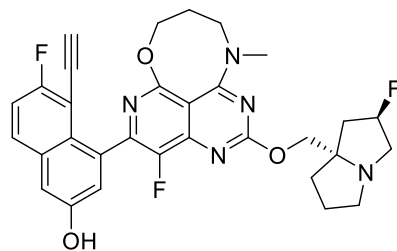
[0157] Grupo 3.1.4.1: En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el



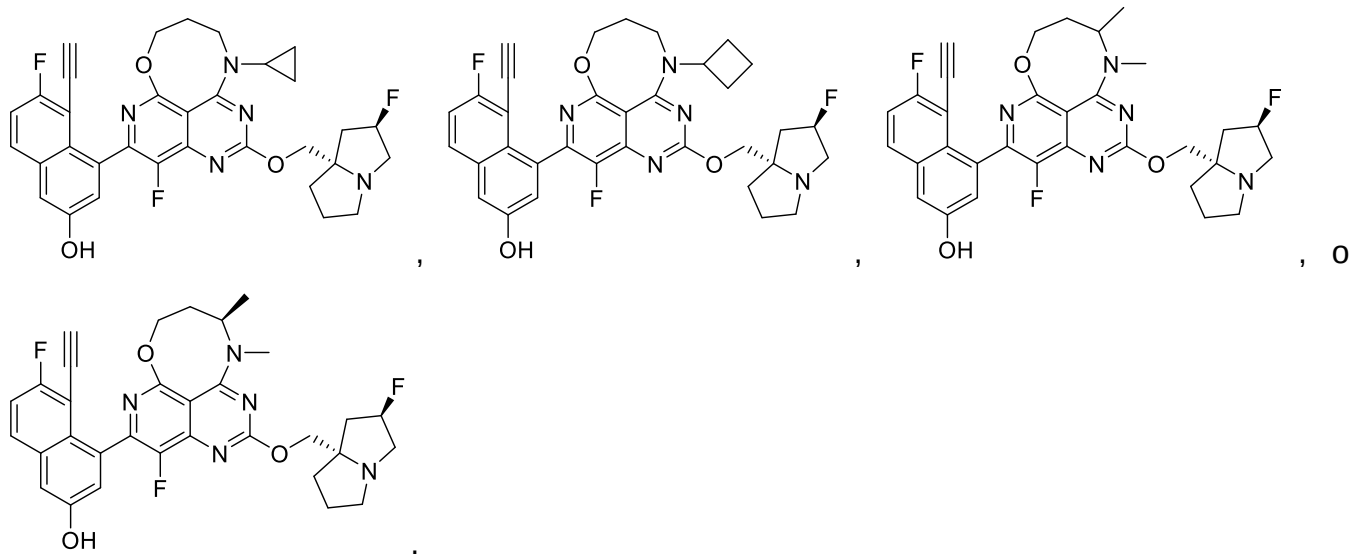
anillo B es .

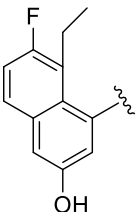
5 [0158] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo. En una modalidad, R^6 es ciclopropilo. En una modalidad, R^6 es ciclobutilo.

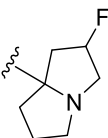
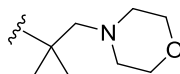
10 [0159] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo.



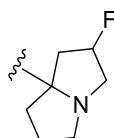
[0160] En una modalidad, el compuesto es ,

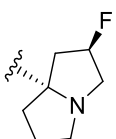


[0161] Grupo 3.1.5: En una modalidad, el anillo A es  .

[0162] En una modalidad, el anillo B es  o  .

[0163]

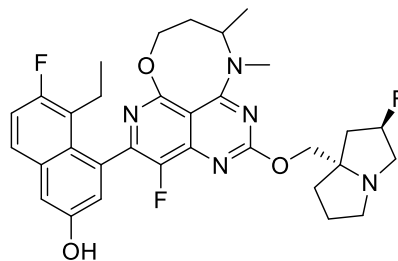
[0164] Grupo 3.1.5.1: En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, el

anillo B es  .

[0165] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo.

[0166] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no

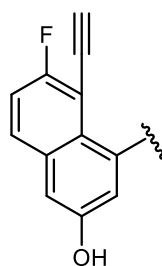
sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo.



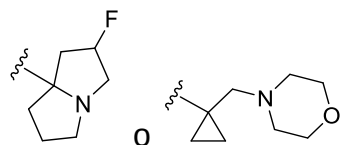
[0167] En una modalidad, el compuesto es .

[0168] Grupo 3.2: En una modalidad, X es C-H, C-F, C-Cl, o C-CF₃.

5 [0169] Grupo 3.2.4: En una modalidad, X es C-H.

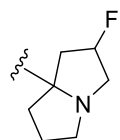


[0170] En una modalidad, el anillo A es .

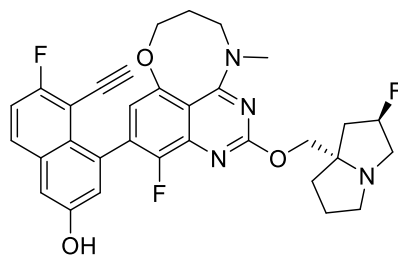


[0171] En una modalidad, el anillo B es .

[0172] Grupo 3.2.4.1: En una modalidad, R^6 es metilo.

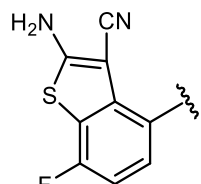


[0173] En una modalidad, el anillo B es .

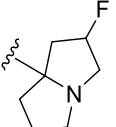
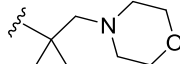


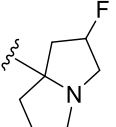
10 [0174] En una modalidad, el compuesto es .

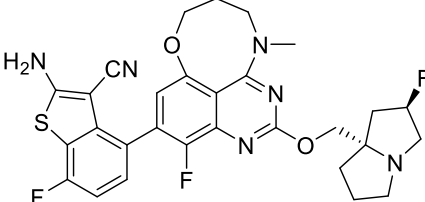
[0175] Grupo 3.2.6.1: En una modalidad, X es C-H.



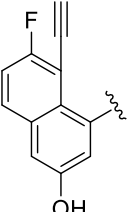
[0176] En una modalidad, el anillo A es .

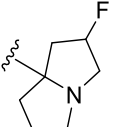
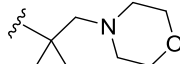
[0177] En una modalidad, el anillo B es  o .

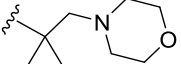
[0178] En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, R⁶ es metilo.

[0179] En una modalidad, el compuesto es .

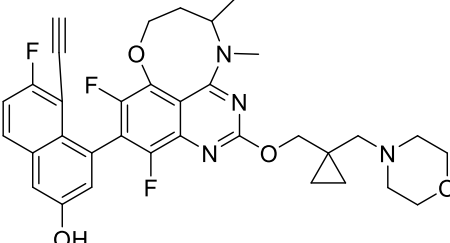
[0180] Grupo 3.3.4: En una modalidad, X es C-F.

5 [0181] En una modalidad, el anillo A es .

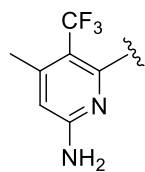
[0182] En una modalidad, el anillo B es  o .

[0183] En una modalidad, el anillo B es .

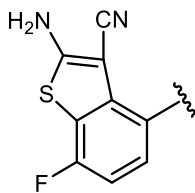
[0184] En una modalidad, R^{5a} es metilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.

[0185] En una modalidad, el compuesto es .

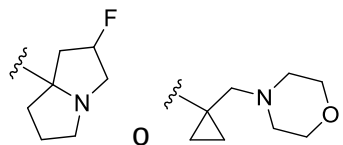
10 [0186] Grupo 3.4.2.1: En una modalidad, X es C-Cl. En una modalidad, el anillo A es



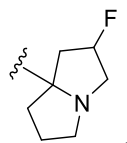
. En una modalidad, el anillo A es



[0187] En una modalidad, el anillo B es



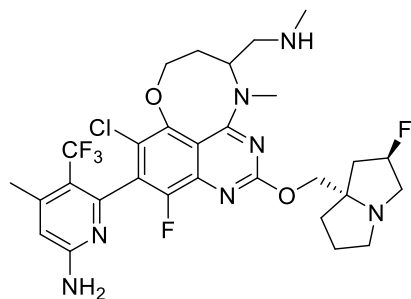
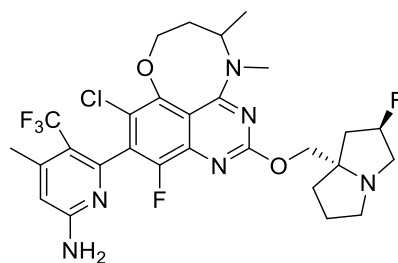
[0188] En una modalidad, el anillo B es



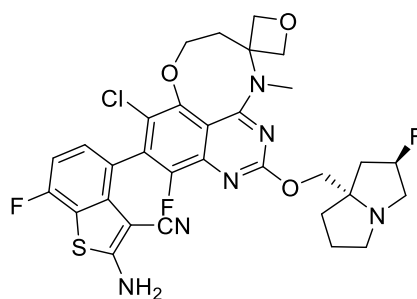
[0189] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo. En una modalidad, R^{5a} es metilo. En una modalidad, R^{5a} es metilaminometilo.

[0190] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo.

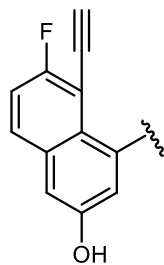
[0191] En una modalidad, el compuesto es



, o

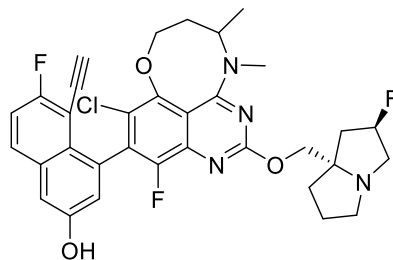


[0192] Grupo 3.4.4.1: En una modalidad, X es C-Cl.



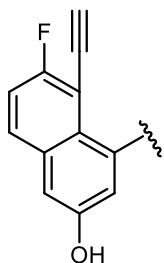
[0193] En una modalidad, el anillo A es .

[0194] En una modalidad, R^{5a} es metilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.



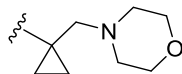
[0195] En una modalidad, el compuesto es .

[0196] Grupo 3.4.4.3: En una modalidad, X es C-Cl. En una modalidad, el anillo A es



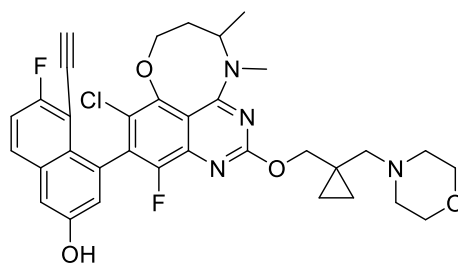
5

En una modalidad, el anillo B es



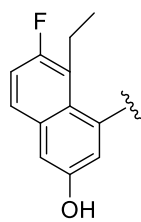
. En una modalidad, R^{5a} es metilo.

En una modalidad, R⁶ es metilo.

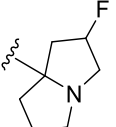
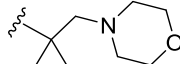


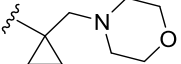
[0197] En una modalidad, el compuesto es .

[0198] Grupo 3.4.5.3: En una modalidad, X es C-Cl.



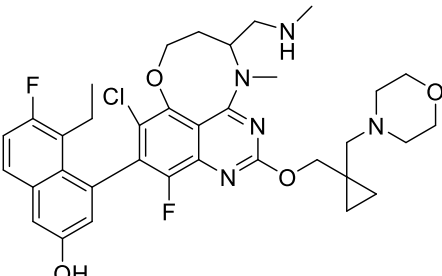
[0199] En una modalidad, el anillo A es .

[0200] En una modalidad, el anillo B es  o .

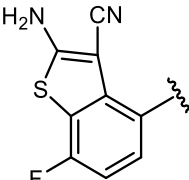
[0201] En una modalidad, el anillo B es .

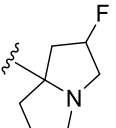
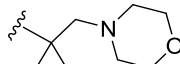
[0202] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^{5a} es metilaminometilo.

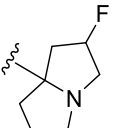
[0203] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo.

[0204] En una modalidad, el compuesto es .

[0205] Grupo 3.4.6.1: En una modalidad, X es C-Cl.

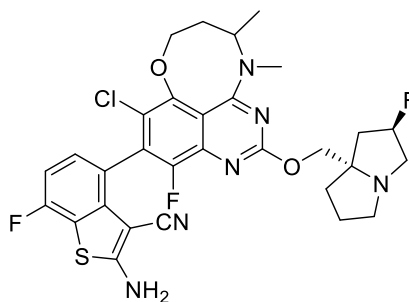
[0206] En una modalidad, el anillo A es .

[0207] En una modalidad, el anillo B es  o .

[0208] En una modalidad, el anillo B es .

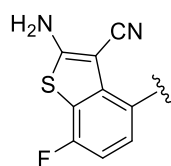
[0209] En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, o metilo. En una modalidad, R^{5a} es metilo.

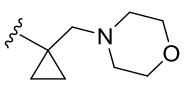
- 5 **[0210]** En una modalidad, R⁶ es alquilo de C₁₋₅ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R⁶ es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.

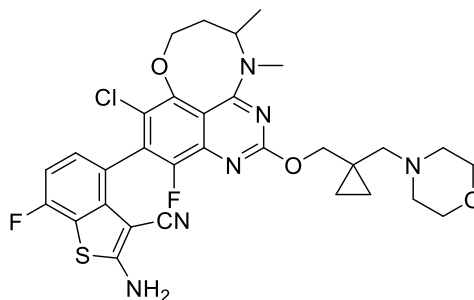


[0211] En una modalidad, el compuesto es .

- 10 **[0212]** Grupo 3.4.6.3: En una modalidad, X es C-Cl. En una modalidad, el anillo A es

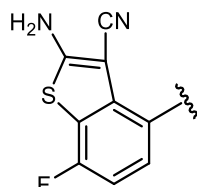


En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, R^{5a} es metilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.



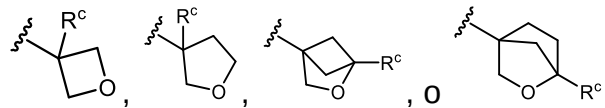
[0213] En una modalidad, el compuesto es .

[0214] Grupo 3.4.6.6: En una modalidad, X es C-Cl.



- 15 **[0215]** En una modalidad, el anillo A es .

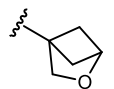
[0216] En una modalidad, el anillo B es



en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

5 R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido.

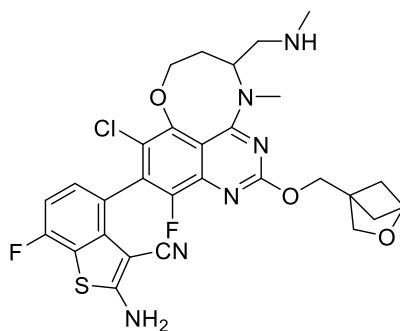
[0217] En una modalidad, el anillo B es



[0218] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^{5a} es metilaminometilo.

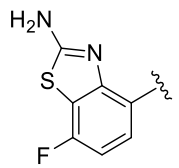
[0219] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo.

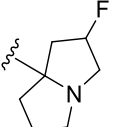
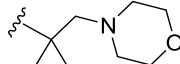
[0220] En una modalidad, el compuesto es

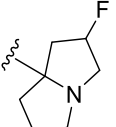


[0221] Grupo 3.4.7.1: En una modalidad, X es C-Cl.

[0222] En una modalidad, el anillo A es

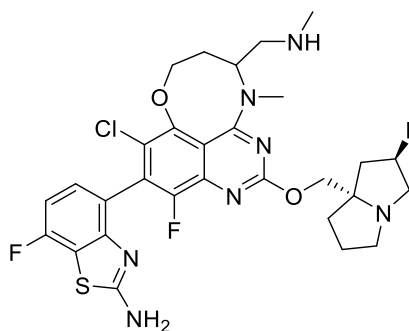


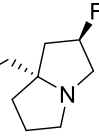
[0223] En una modalidad, el anillo B es  o .

[0224] En una modalidad, el anillo B es .

[0225] En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , y R^{5b} , de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^{5a} es metilaminometilo.

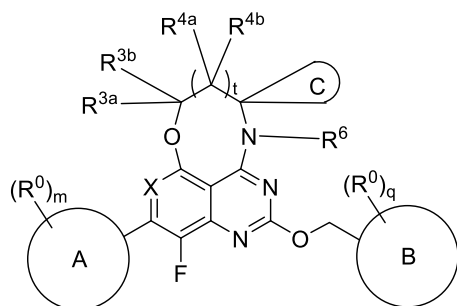
[0226] En una modalidad, R^6 es alquilo de C_{1-5} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En una modalidad, R^6 es metilo.



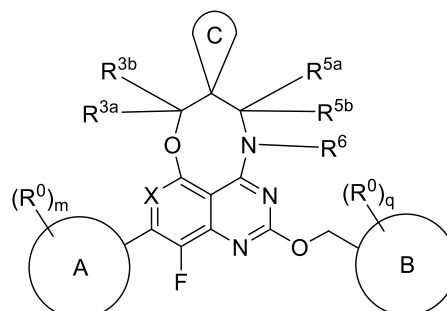
[0227] En una modalidad, el compuesto es .

[0228] **Aspecto 9:** En una modalidad, el compuesto se selecciona de la Tabla 4 y Tabla 5.

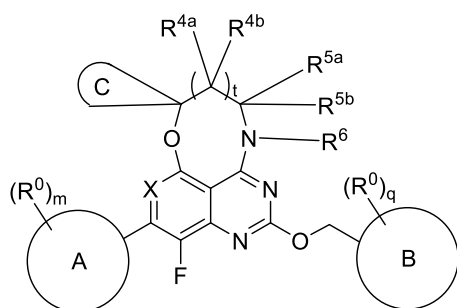
[0229] **Aspecto 10:** En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una de las siguientes fórmulas:



(Ia),



(Ib),



(Ic)

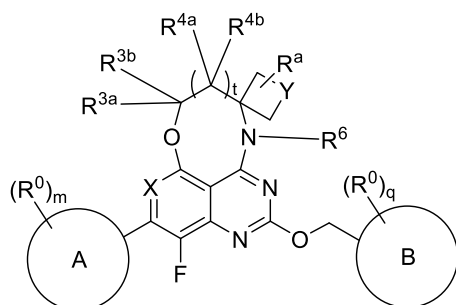
[0230] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0231] en donde:

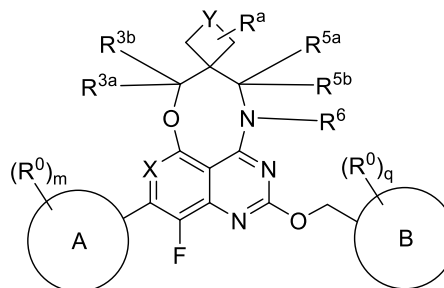
[0232] el anillo C es cicloalquilo de C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido.

[0233] En una modalidad, el anillo C tiene un oxígeno como el heteroátomo.

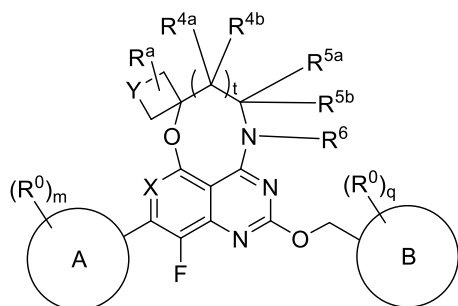
[0234] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una de las siguientes fórmulas:



(IIa),



(IIb),



(IIc)

[0235] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0236] en donde:

[0237] Y es CH₂, O, NH, N-R⁹, N-C(=O)-R¹⁰, u O=S=O;

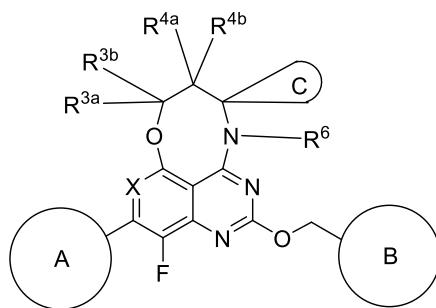
5 [0238] R⁹ es alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido;

R¹⁰ es alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₅ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 5 miembros sustituido o no sustituido; y

10 [0239] R^a es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

[0240] En una modalidad, Y es CH₂. En una modalidad, Y es O. En una modalidad, Y es NH.

15 [0241] **Aspecto 11:** En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



(Ia2),

[0242] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0243] en donde:

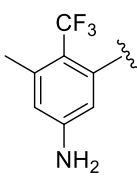
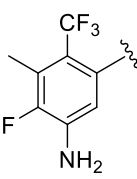
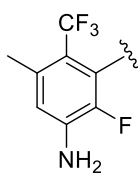
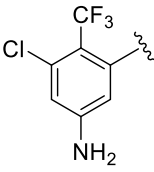
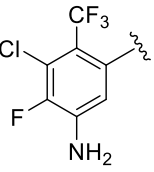
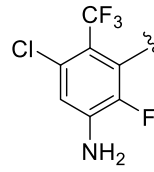
[0244] el anillo C es cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido.

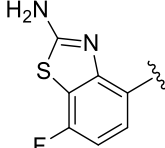
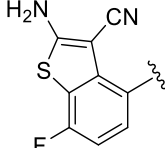
[0245] En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b}, de manera independiente, es H, OH, CN, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b}, de manera independiente, es H, F, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b}, de manera independiente, es H, F, o metilo no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b}, de manera independiente, es H, o F. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b}, de manera independiente, es H.

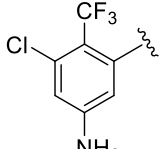
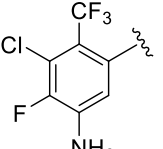
[0246] En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo oxetano, sustituido de manera opcional con OH, CN, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo oxetano, sustituido de manera opcional con OH. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo oxetano, cada uno de los cuales está sustituido de manera opcional con uno o más F. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, sustituido de manera opcional con uno o dos F. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo no sustituido. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclobutilo no sustituido.

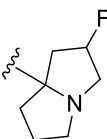
[0247] En una modalidad, R⁶ es H, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R⁶ es metilo, etilo, 2-dimetilamino-etilo, o ciclopropilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.

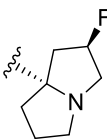
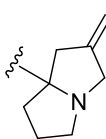
[0248] En una modalidad, X es N. En una modalidad, X es C-Cl.

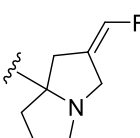
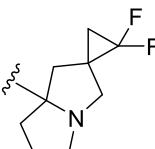
[0249] En una modalidad, el anillo A es , , o . En una modalidad, el anillo A es , , o . En una modalidad, el anillo A

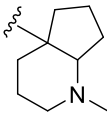
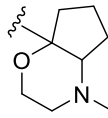
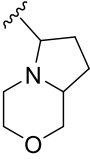
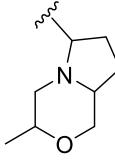
es  . En una modalidad, el anillo A es  . En una modalidad, el anillo A

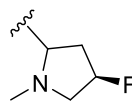
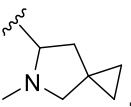
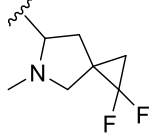
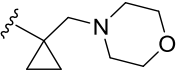
es  . En una modalidad, el anillo A es,  .

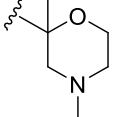
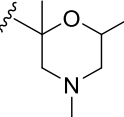
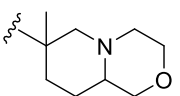
[0250] En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, el anillo B es

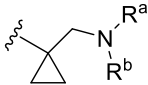
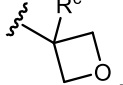
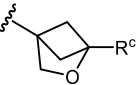
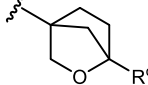
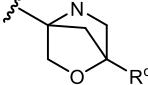
 . En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, el anillo B es

5  . En una modalidad, el anillo B es  . En una modalidad, el anillo B es

 , o  . En una modalidad, el anillo B es  , o  . En una modalidad, el

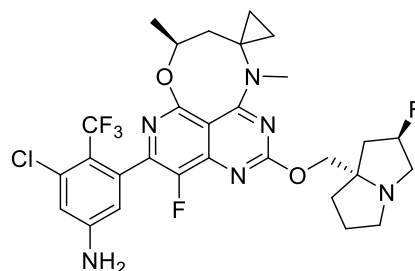
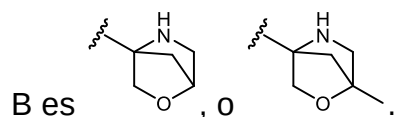
anillo B es  ,  , o  . En una modalidad, el anillo B es  .

En una modalidad, el anillo B es  ,  , o  . En una modalidad, el

anillo B es  ,  ,  ,  ,  , o,  .

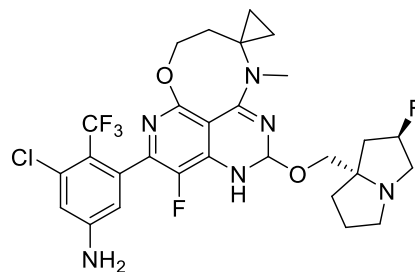
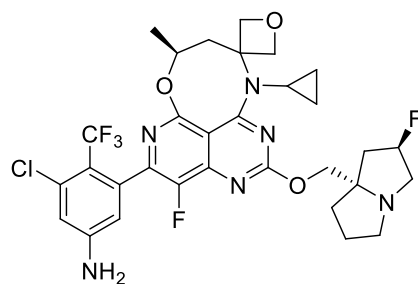
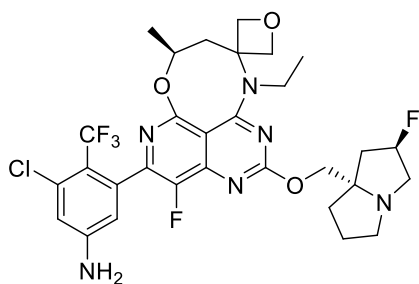
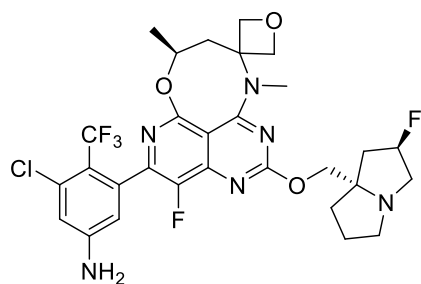
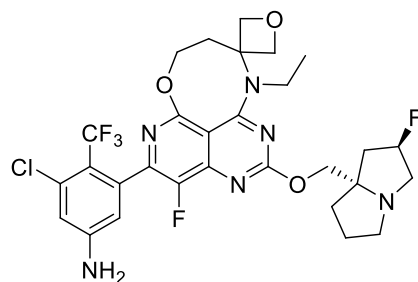
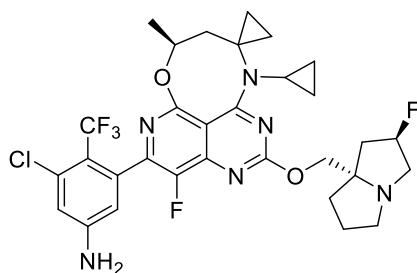
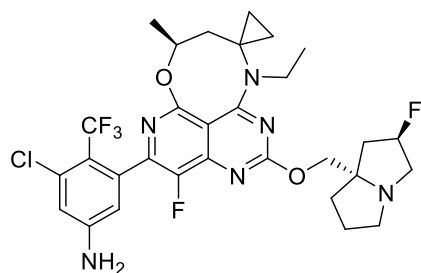
10 en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo

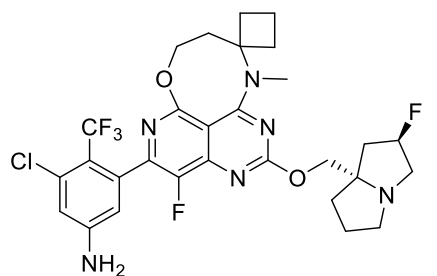
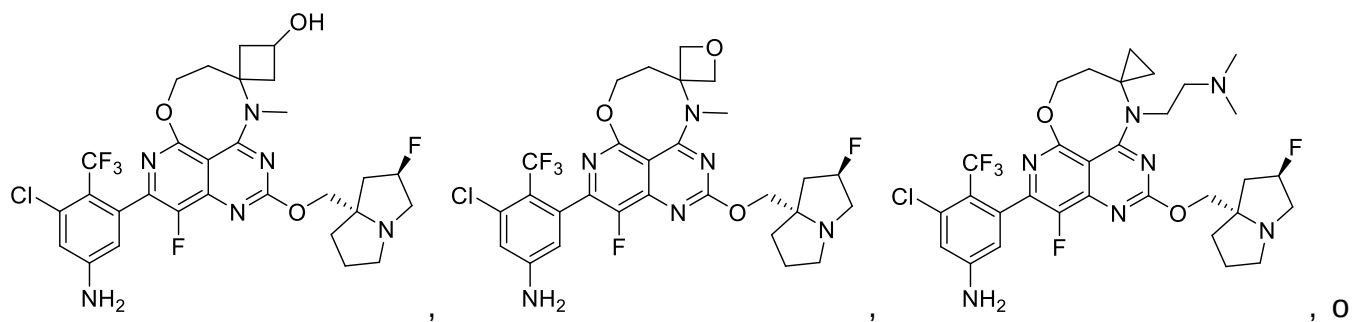


[0251] En una modalidad, el compuesto es

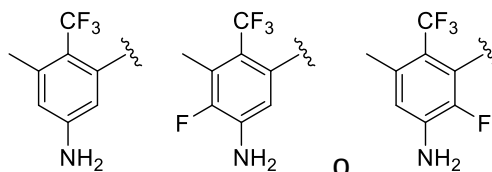
5



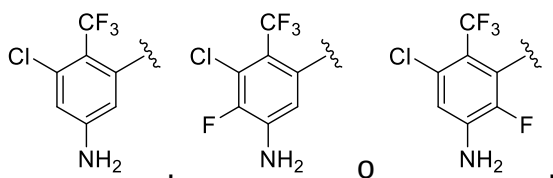
[0252] En una modalidad, el compuesto es



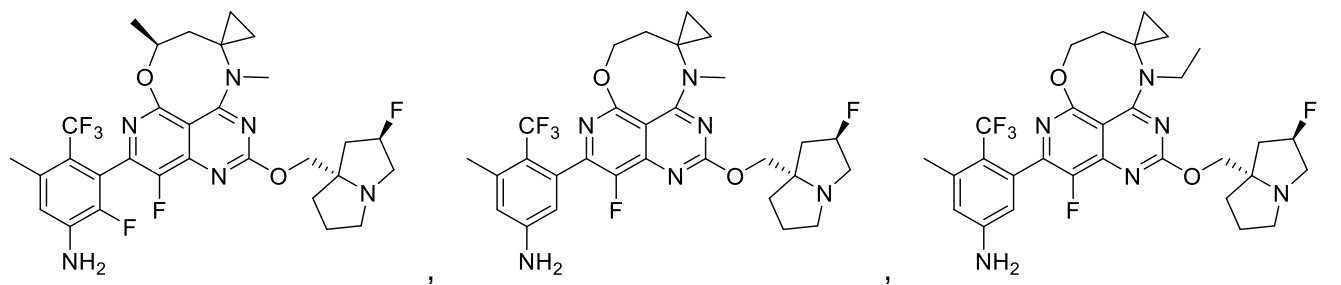
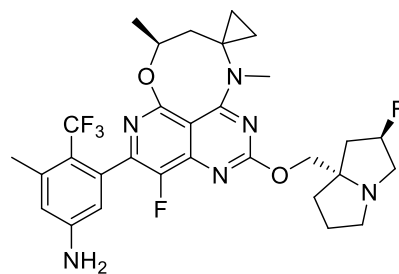
[0253] En una modalidad, el anillo A es

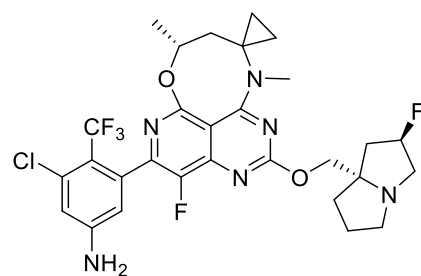
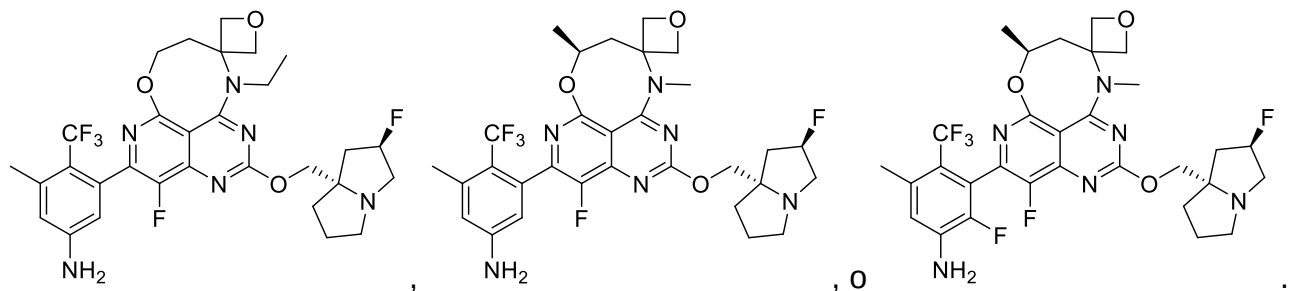


modalidad, el anillo A es

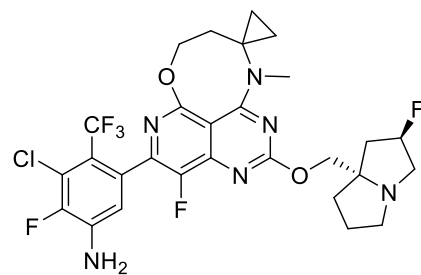
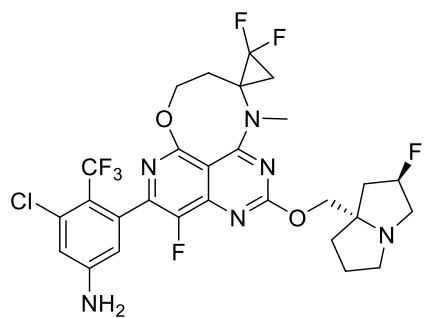
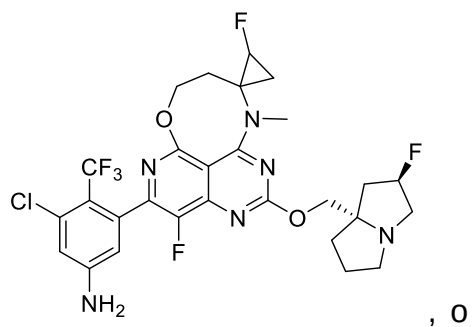
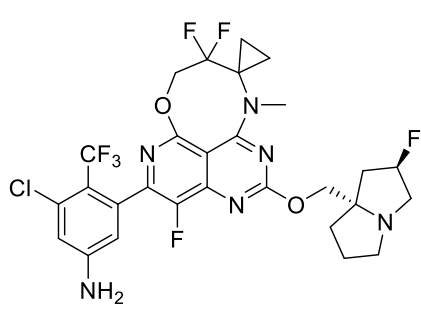
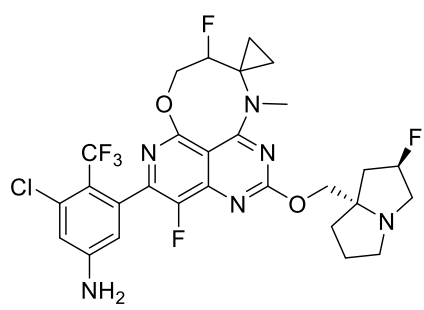


5 [0254] En una modalidad, el compuesto es

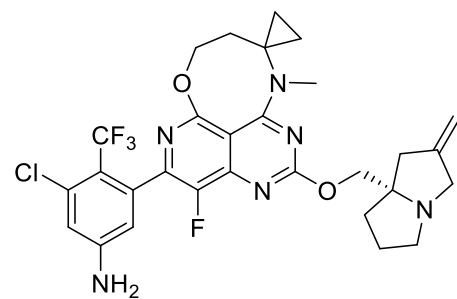
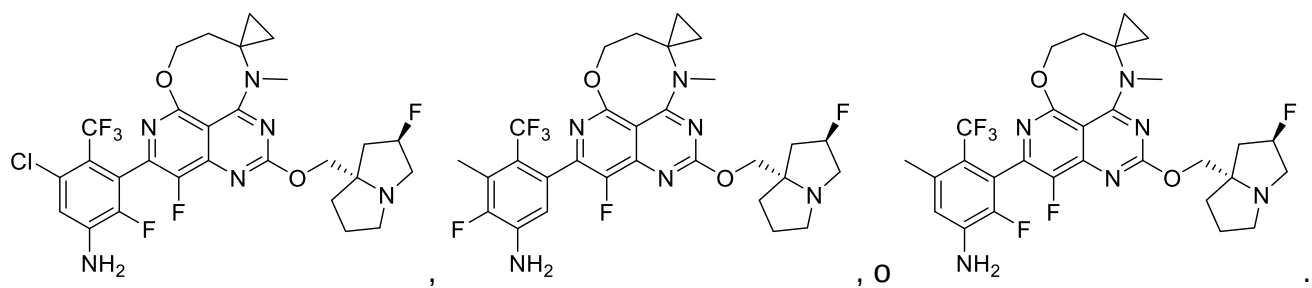




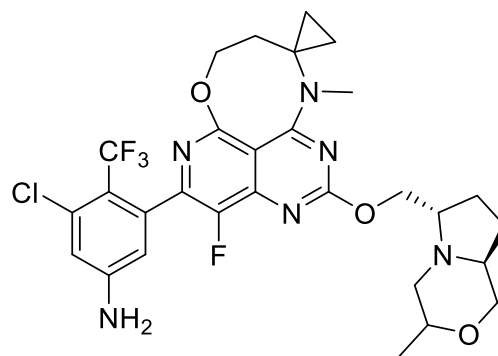
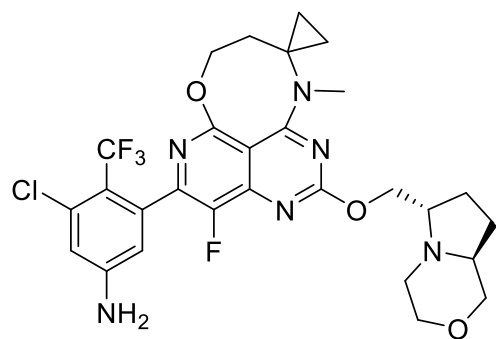
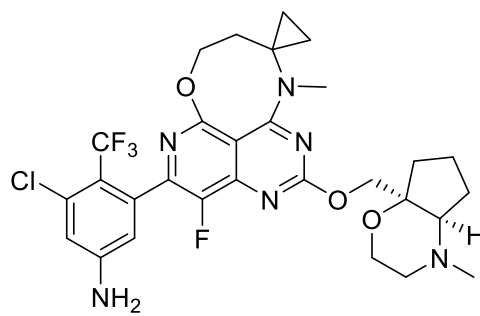
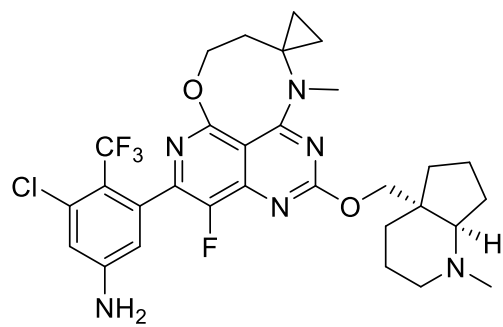
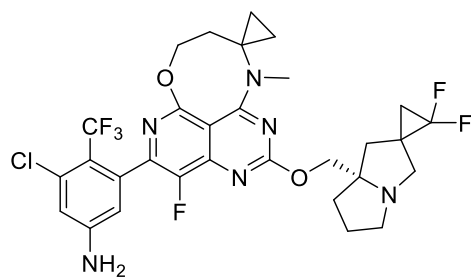
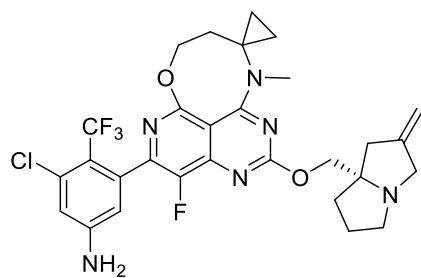
[0255] En una modalidad, el compuesto es

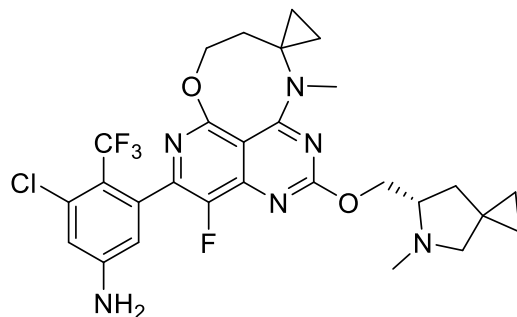
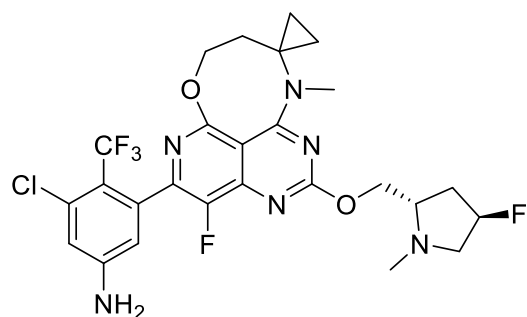


5 [0256] En una modalidad, el compuesto es

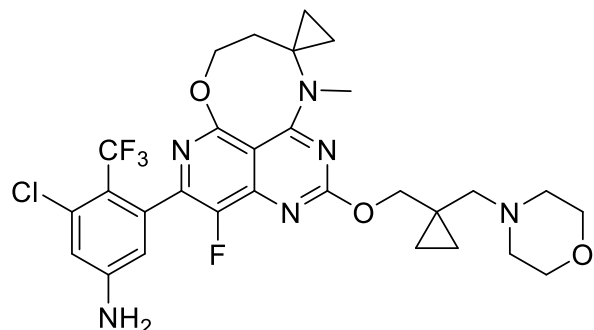


[0257] En una modalidad, el compuesto es

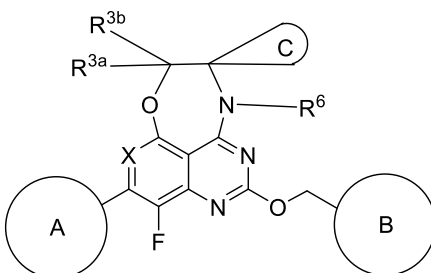




0



[0258] Aspecto 12: En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



[0259]

[0260](Ia3),

5 **[0261]**y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0262]en donde:

[0263]el anillo C es cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido.

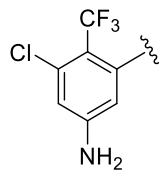
10 **[0264]**En una modalidad, cada uno de R^{3a}, y R^{3b}, de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, y R^{3b}, de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, y R^{3b}, de manera independiente, es H, o metilo no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, y R^{3b}, de manera independiente, es

H.

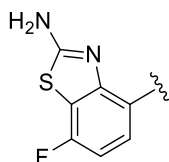
[0265] En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo oxetano, sustituido de manera opcional con OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo C es un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo oxetano, sustituido de manera opcional con OH.

[0266] En una modalidad, R⁶ es H, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R⁶ es metilo, etilo, 2-(dimetilamino)-etilo, 2-(metilamino)-etilo, 1-(metilamino)propan-2-ilo, o ciclopropilo.

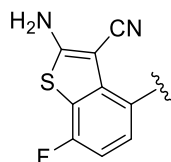
[0267] En una modalidad, X es N. En una modalidad, X es C-Cl.



[0268] En una modalidad, el anillo A es . En una modalidad, el anillo A es

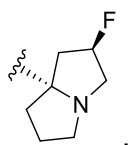
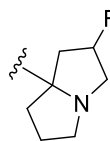


. En una modalidad, el anillo A es

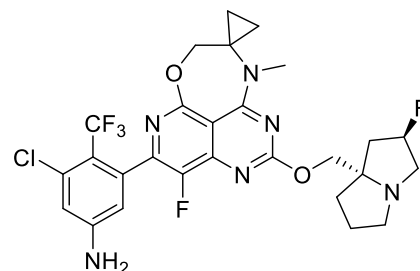


.

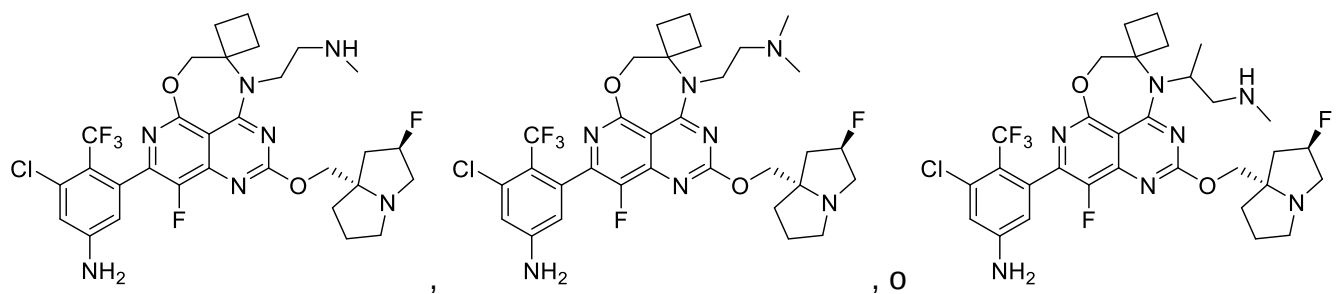
[0269] En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el anillo B es



.

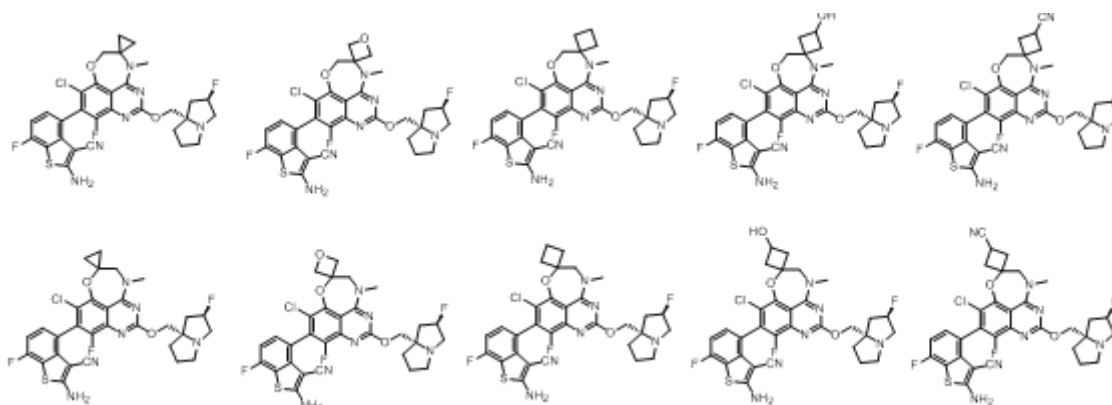


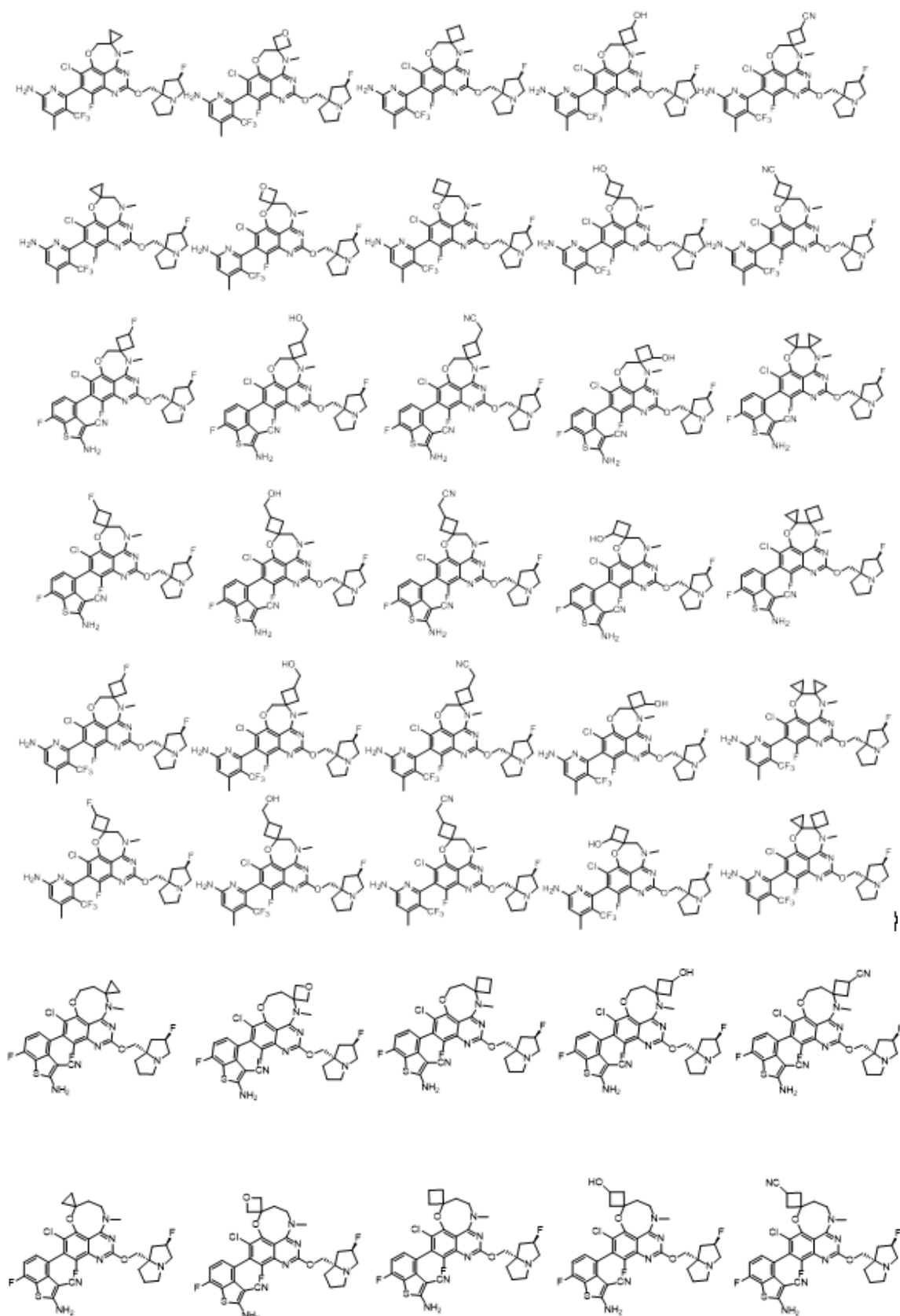
[0270] En una modalidad, el compuesto es ,

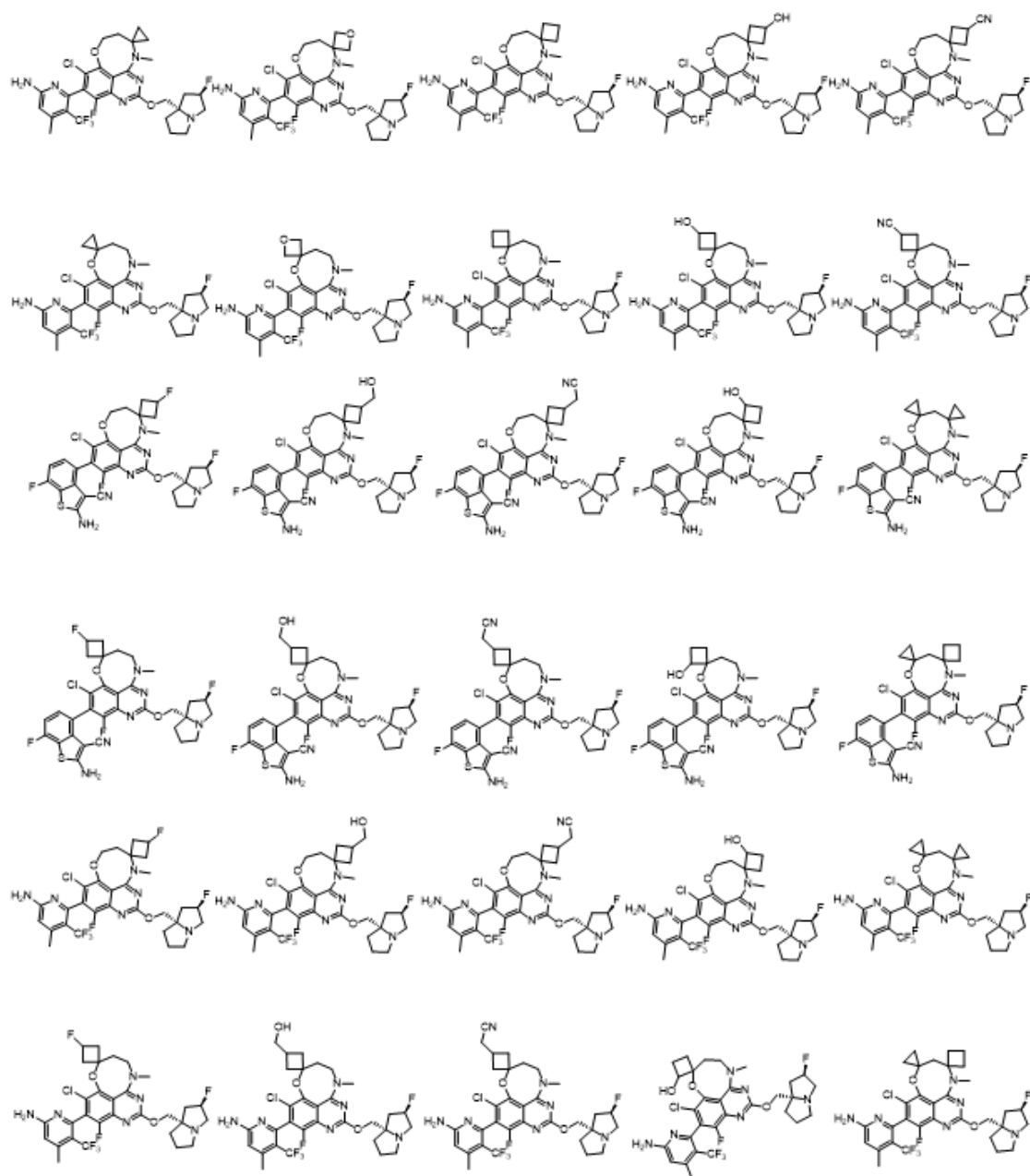


[0271]Aspecto 13: Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la siguiente tabla:

[0272]Tabla 1

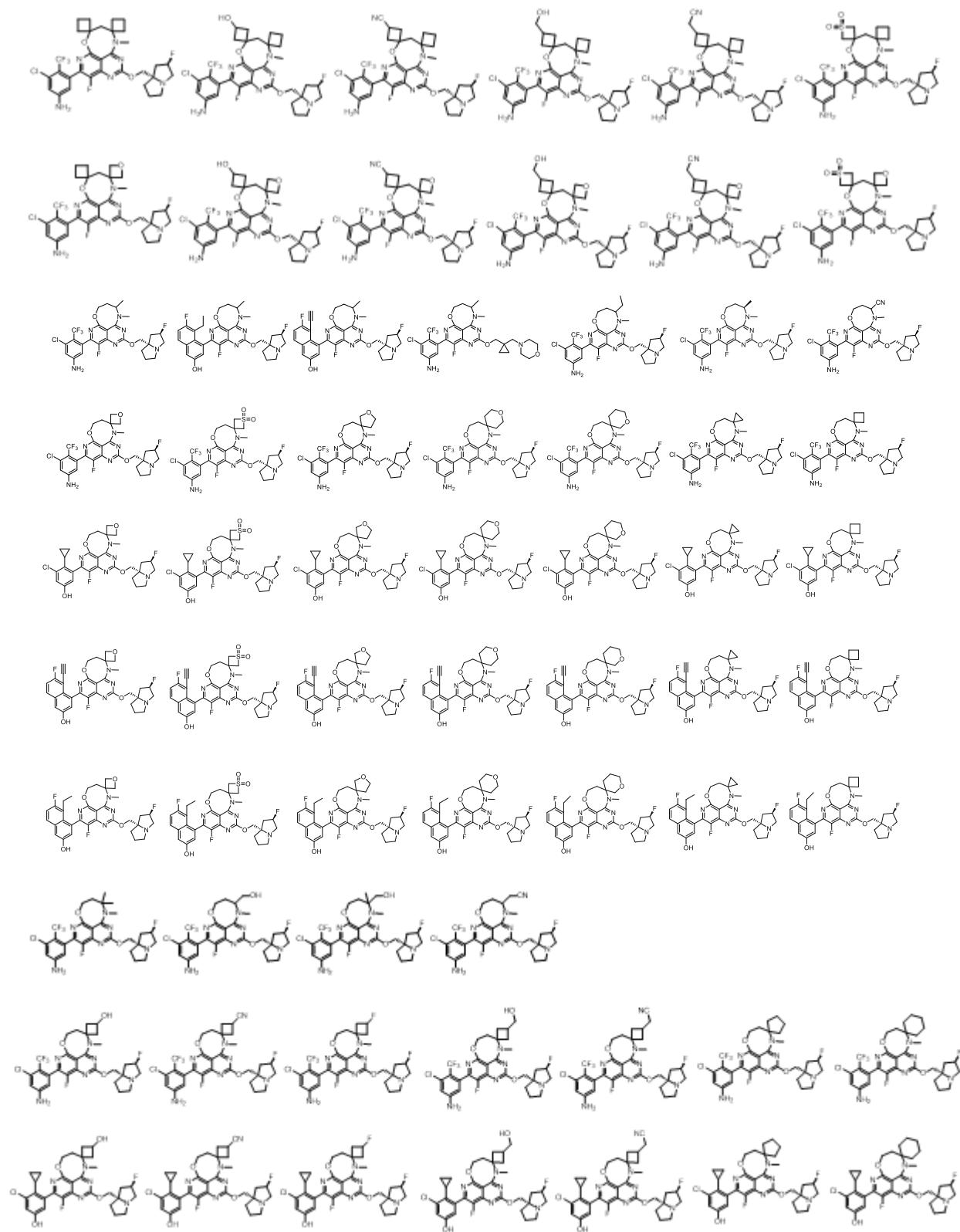


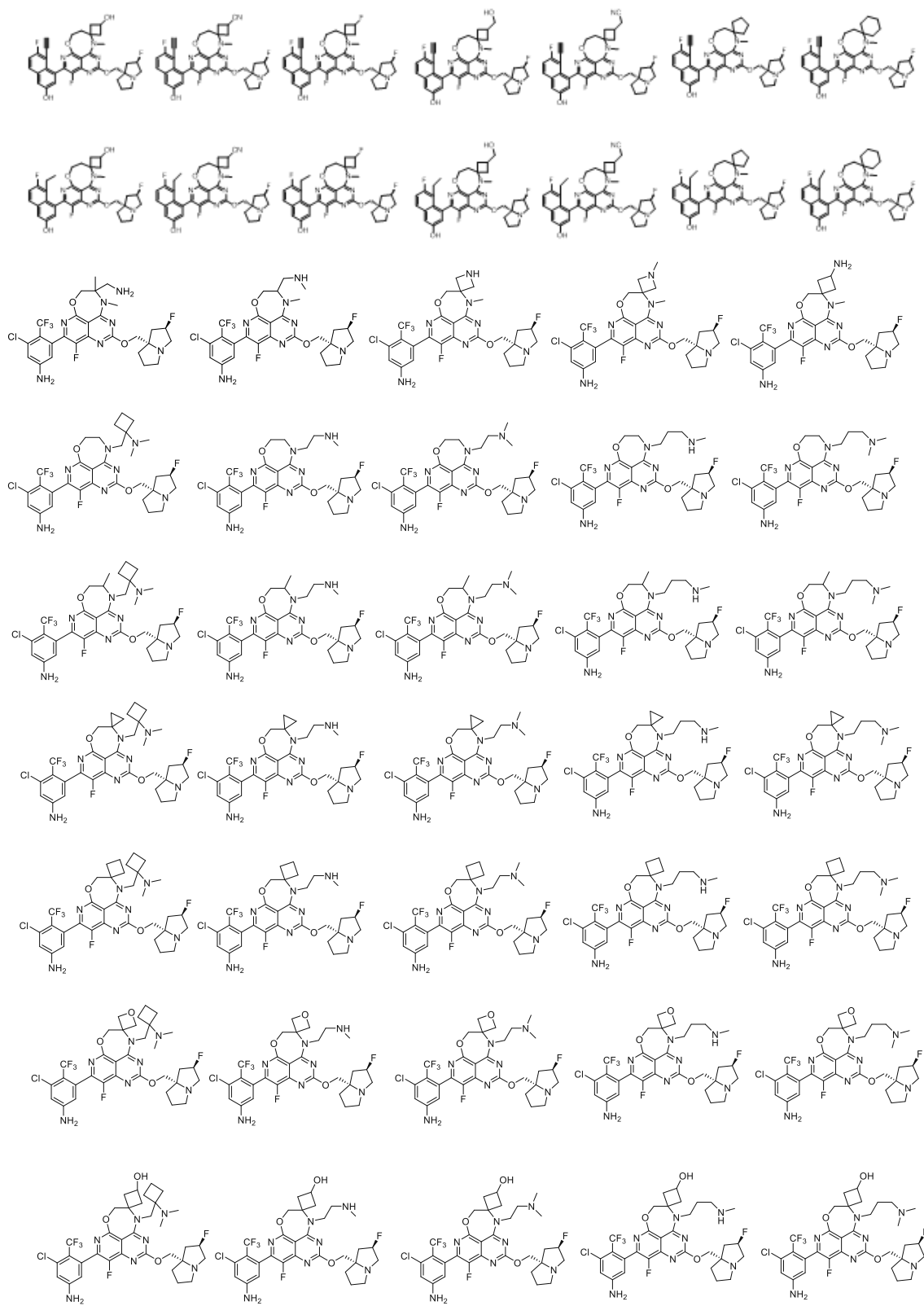


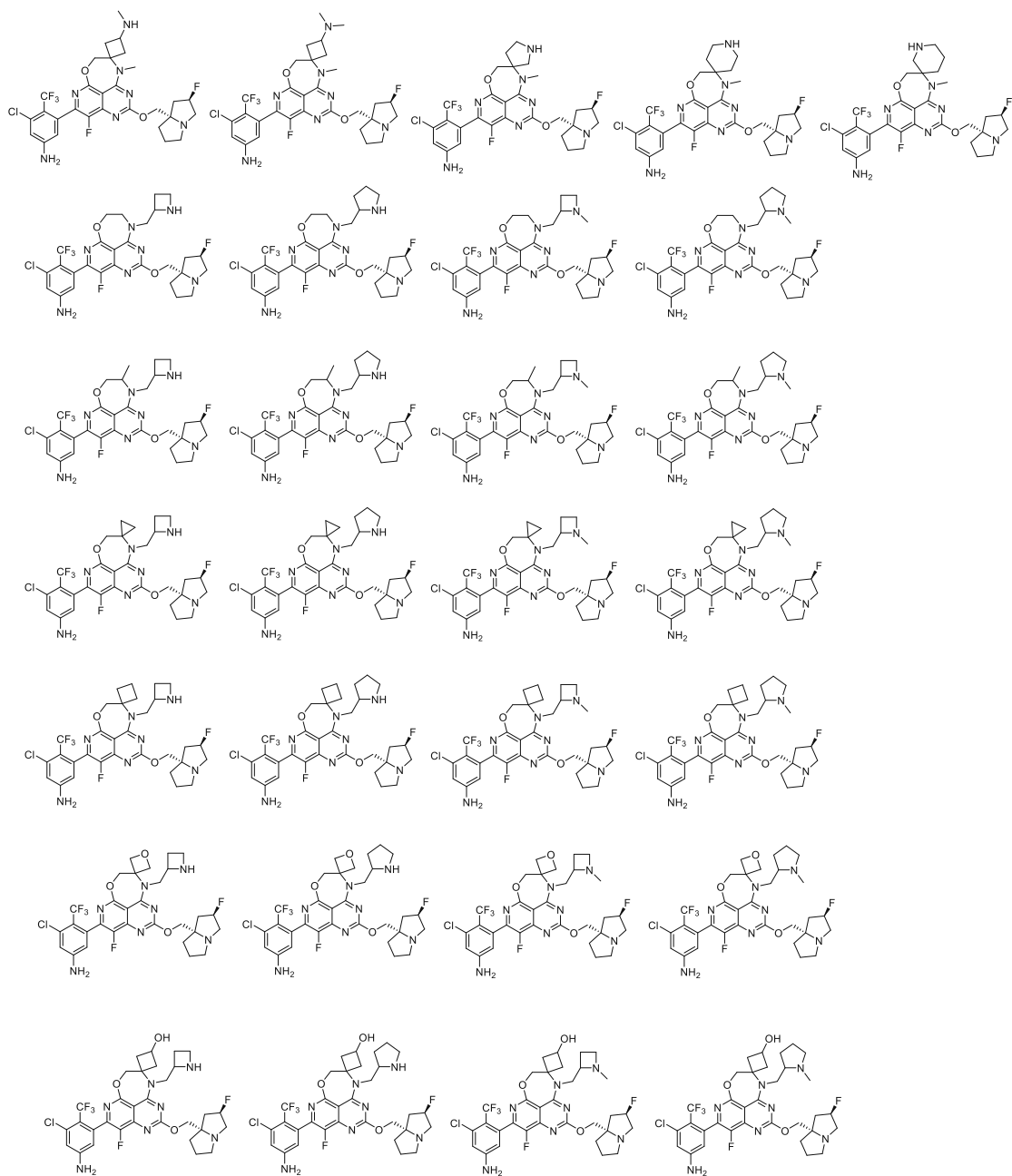


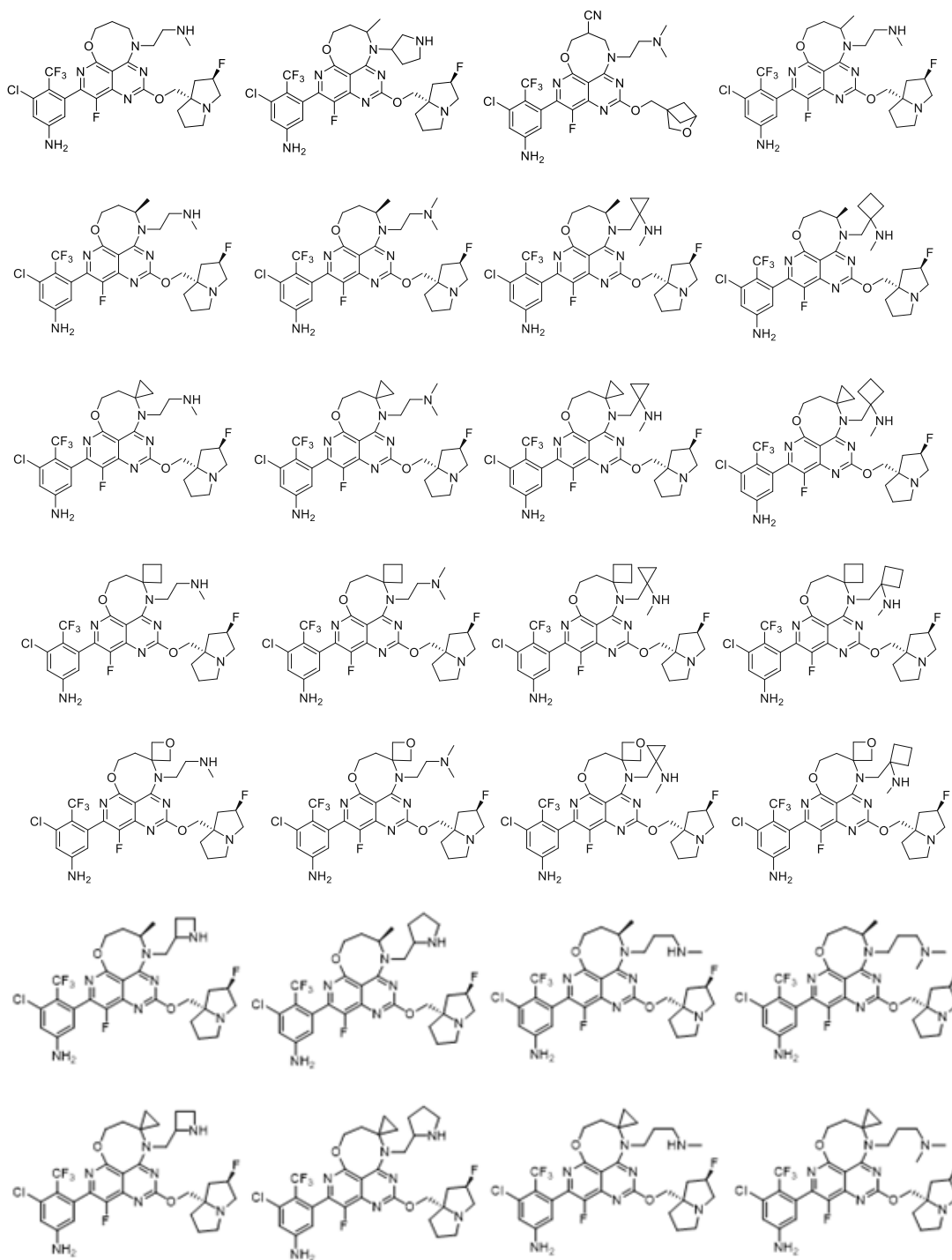




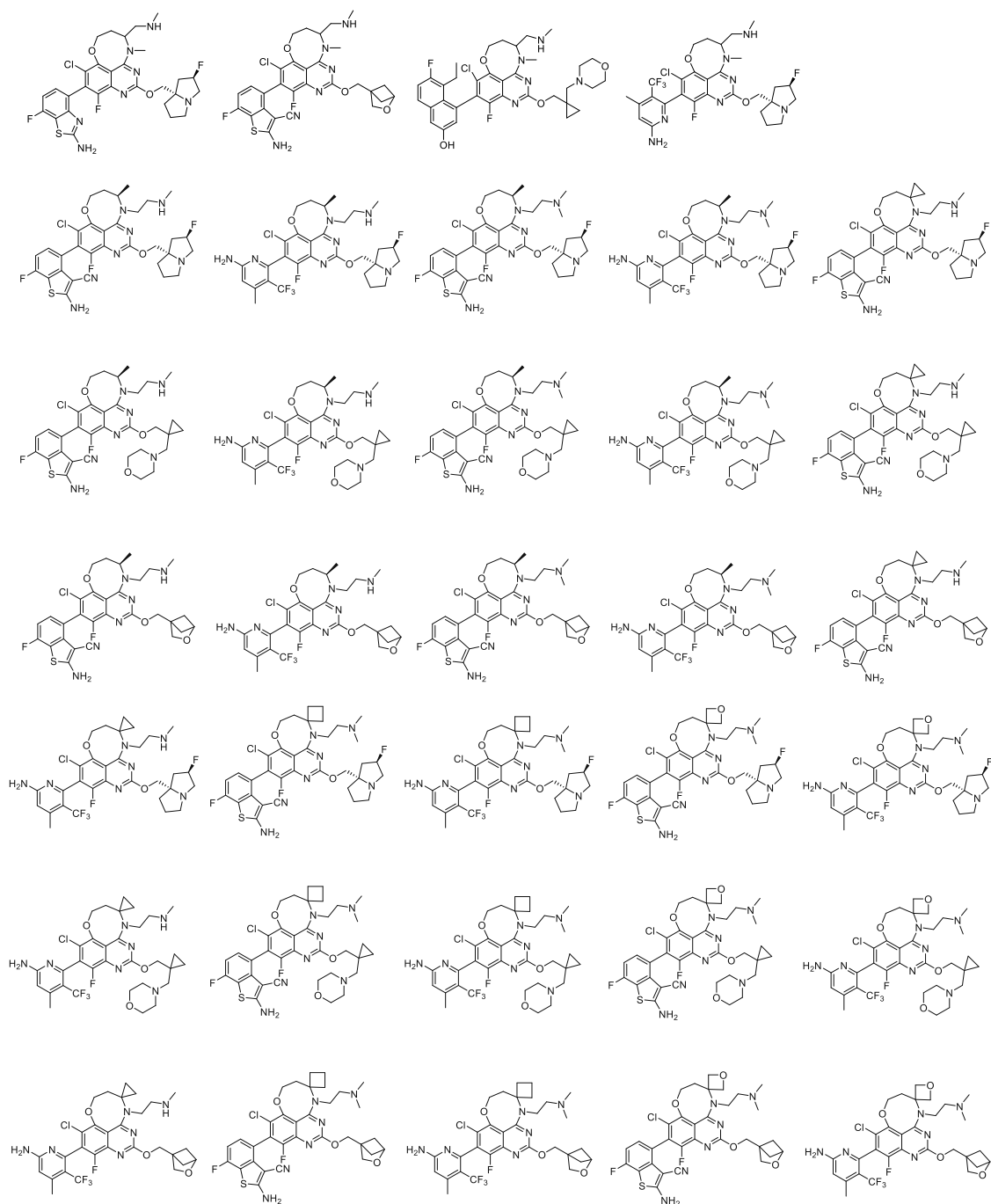




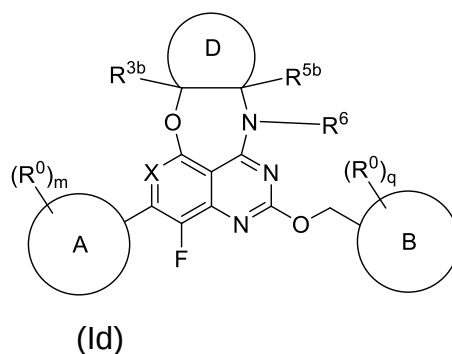








[0273] Aspecto 14: En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



[0274] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0275] en donde:

[0276] el anillo D es cicloalquilo de 3 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido; o

el anillo D es cicloalquilo de 3 miembros hasta 7 miembros sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 miembros hasta 7 miembros sustituido o no sustituido.

[0277] En una modalidad, el anillo D tiene un oxígeno como el heteroátomo.

[0278] En algunas modalidades, el anillo D es anillo ciclopentilo sustituido o no sustituido, anillo ciclohexilo sustituido o no sustituido, anillo cicloheptilo sustituido o no sustituido, anillo tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, anillo tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, o anillo oxepanilo sustituido o no sustituido.

[0279] En una modalidad, el anillo D está sustituido de manera opcional con OH, CN, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo D está sustituido de manera opcional con OH, F, o CN.

[0280] En una modalidad, el anillo D está sustituido de manera opcional con espirocicloalquilo de 3 miembros hasta 6 miembros o espiroheterociclilo de 3 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo D está sustituido de manera opcional con espirociclopropilo.

[0281] En una modalidad, cada uno de R^{3b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, o metilo no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3b}, y R^{5b}, de manera independiente, es

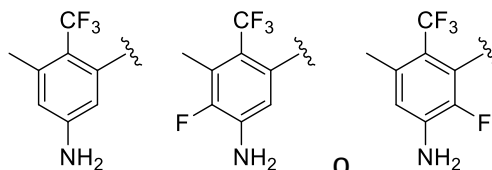
H.

[0282] En una modalidad, R^6 es H, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-4} sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^6 es metilo, etilo, 2-metilamino-etilo, o ciclopropilo. En una

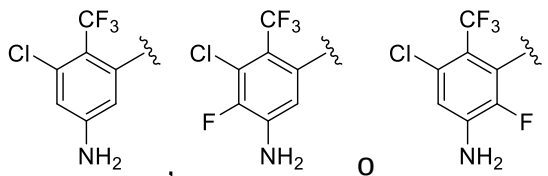
5

[0283] En una modalidad, X es N.

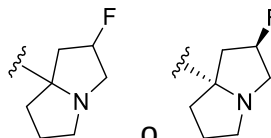
[0284] En una modalidad, el anillo A es



modalidad, el anillo A es

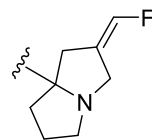
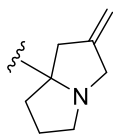


[0285] En una modalidad, el anillo B es

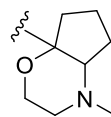
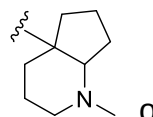
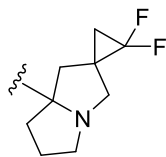


10

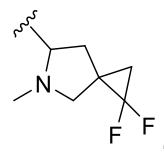
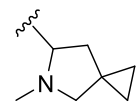
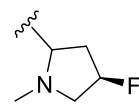
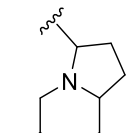
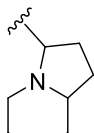
B es



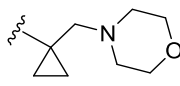
En una modalidad, el anillo B es



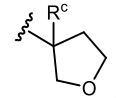
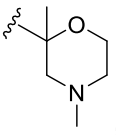
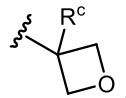
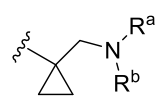
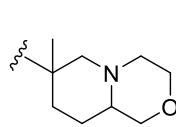
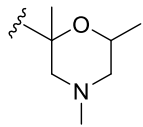
B es

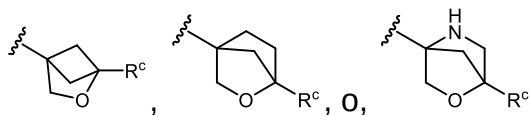


En una modalidad, el anillo B es



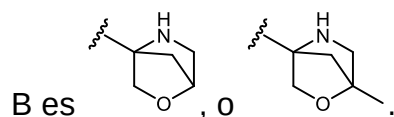
En una modalidad, el anillo B es



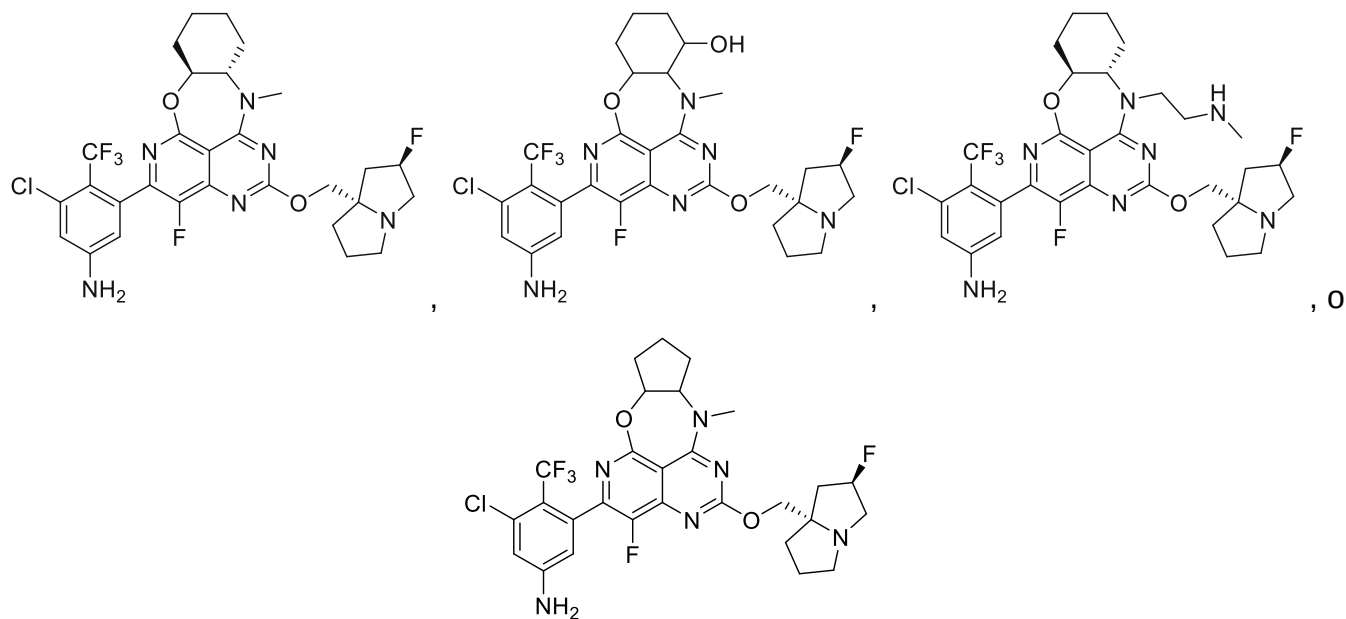


en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

5 R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo

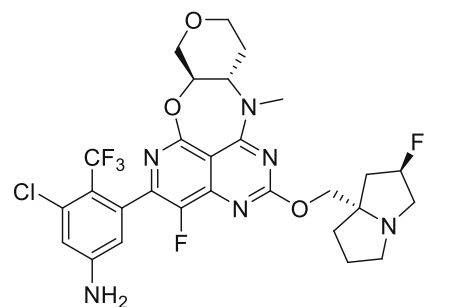


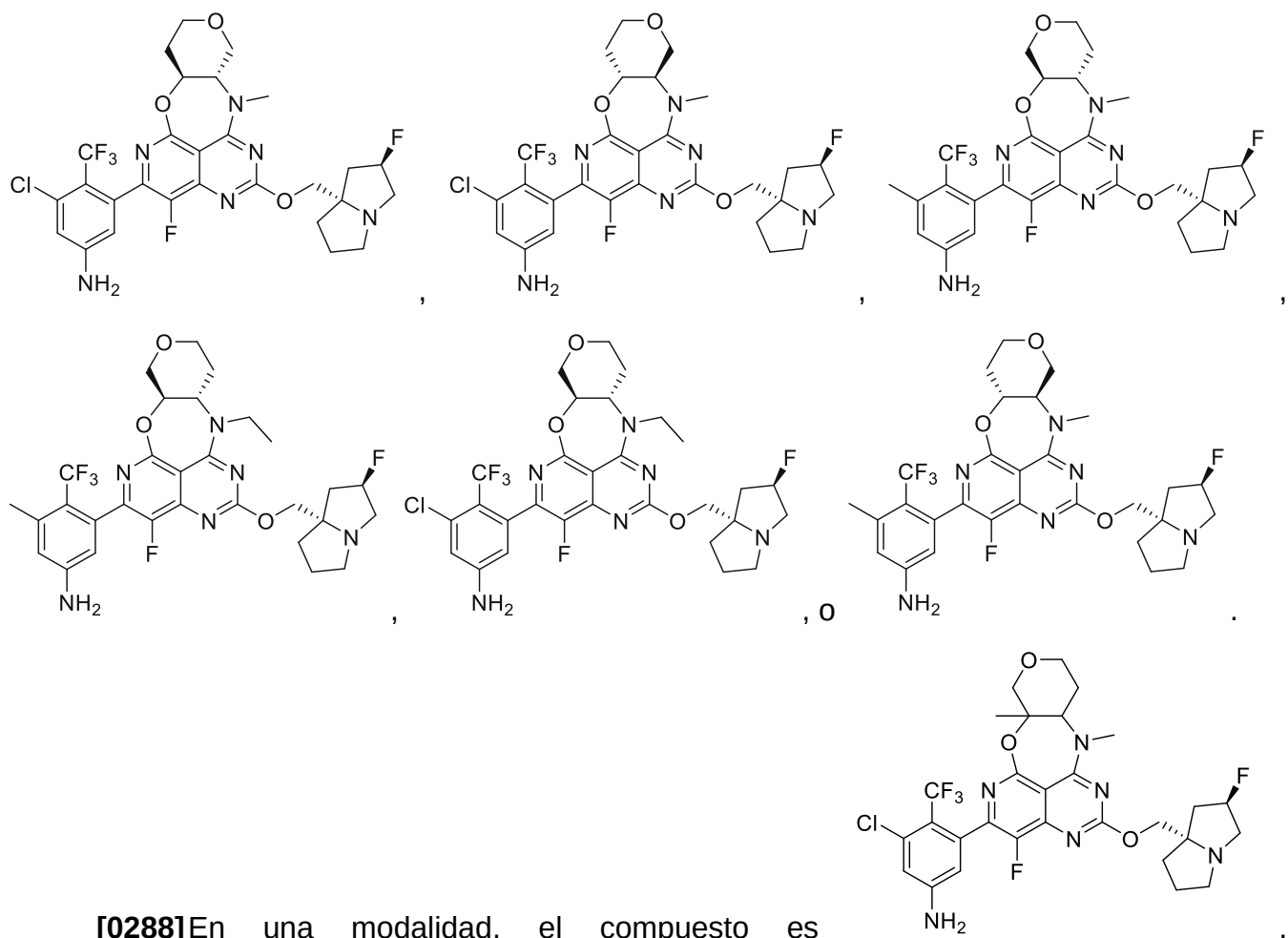
[0286] En una modalidad, el compuesto es



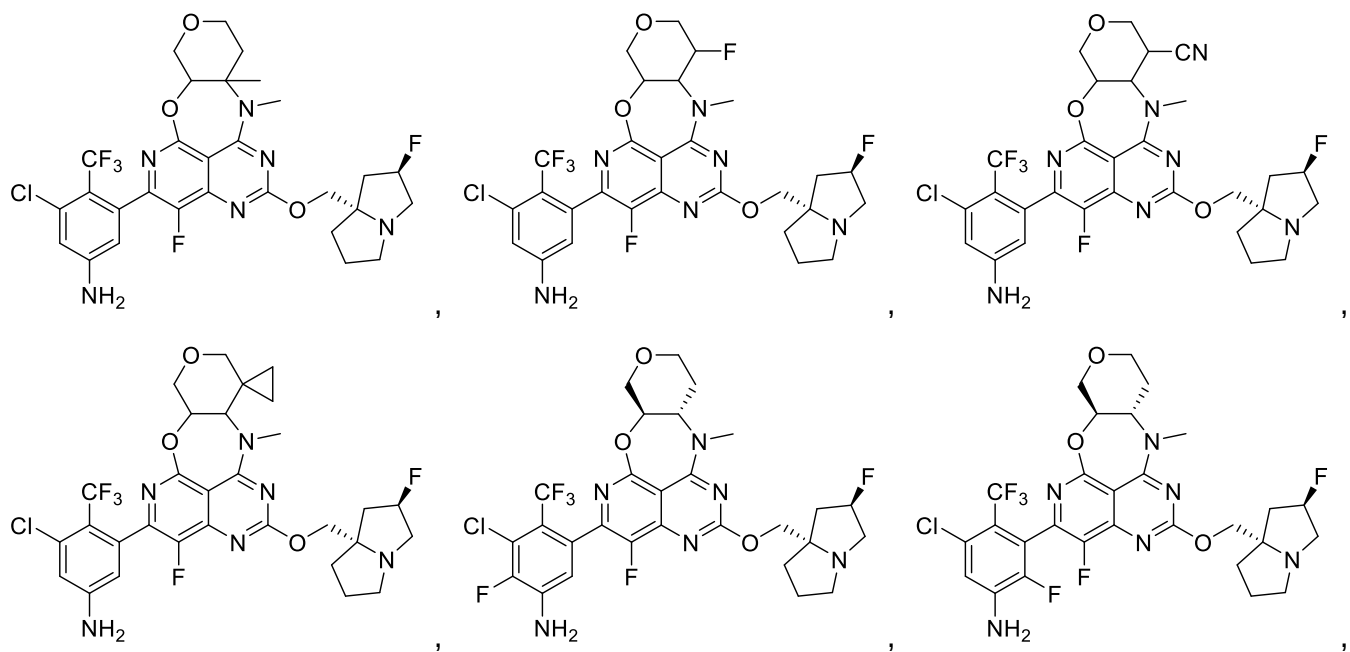
10

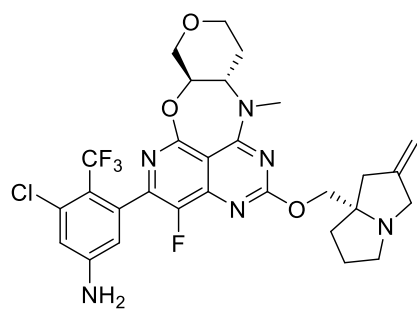
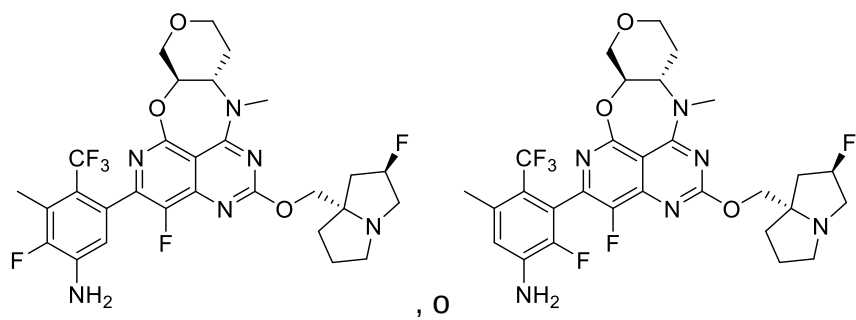
[0287] En una modalidad, el compuesto es



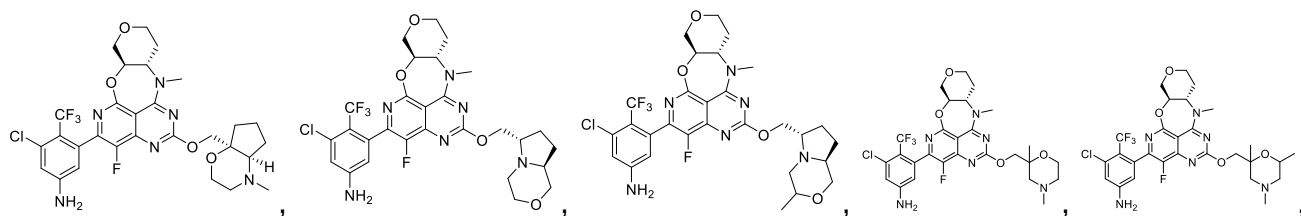
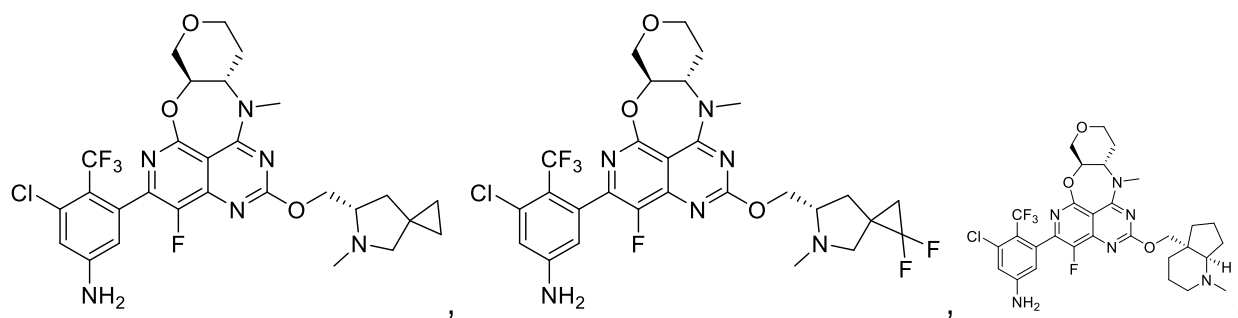
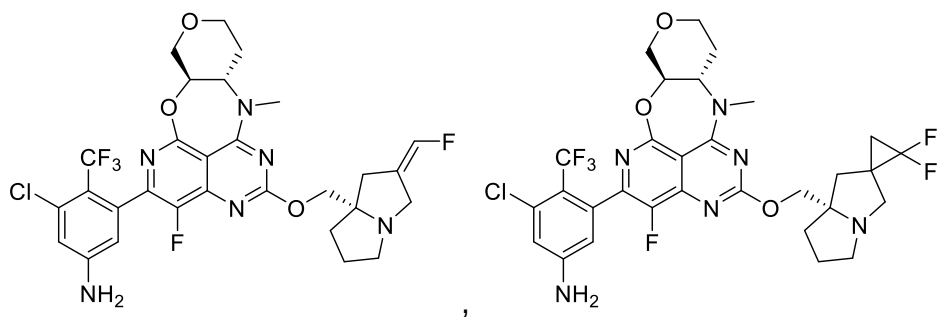


[0288] En una modalidad, el compuesto es

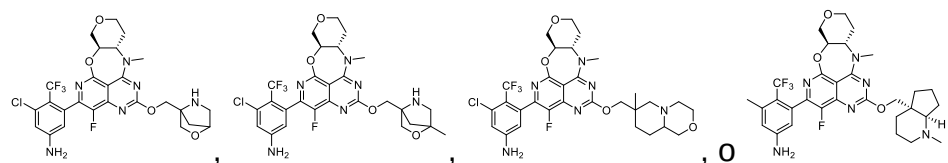




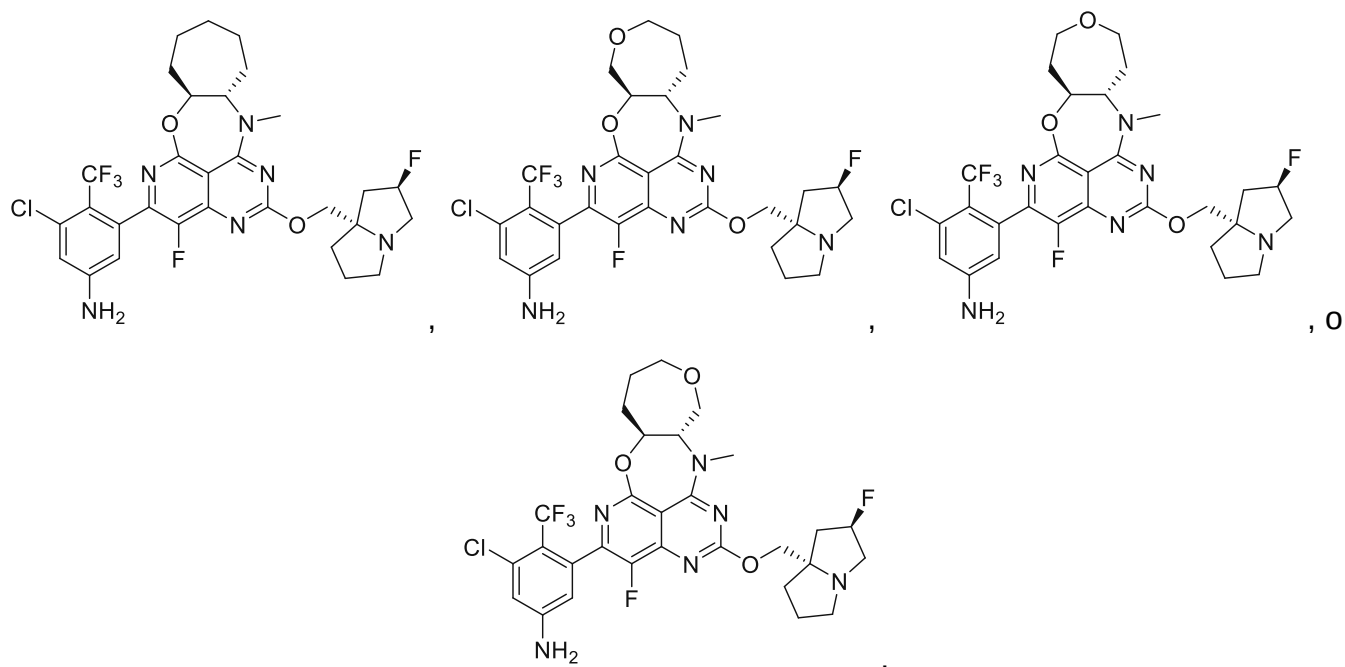
[0289] En una modalidad, el compuesto es



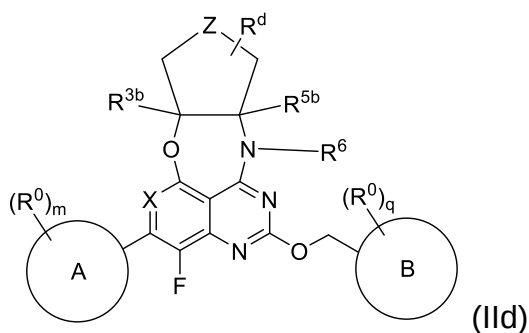
5



[0290] En una modalidad, el compuesto es



[0291] **Aspecto 15:** En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una de las siguientes fórmulas:



[0292] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0293] en donde:

[0294] Z es CH₂, NH, u O; y

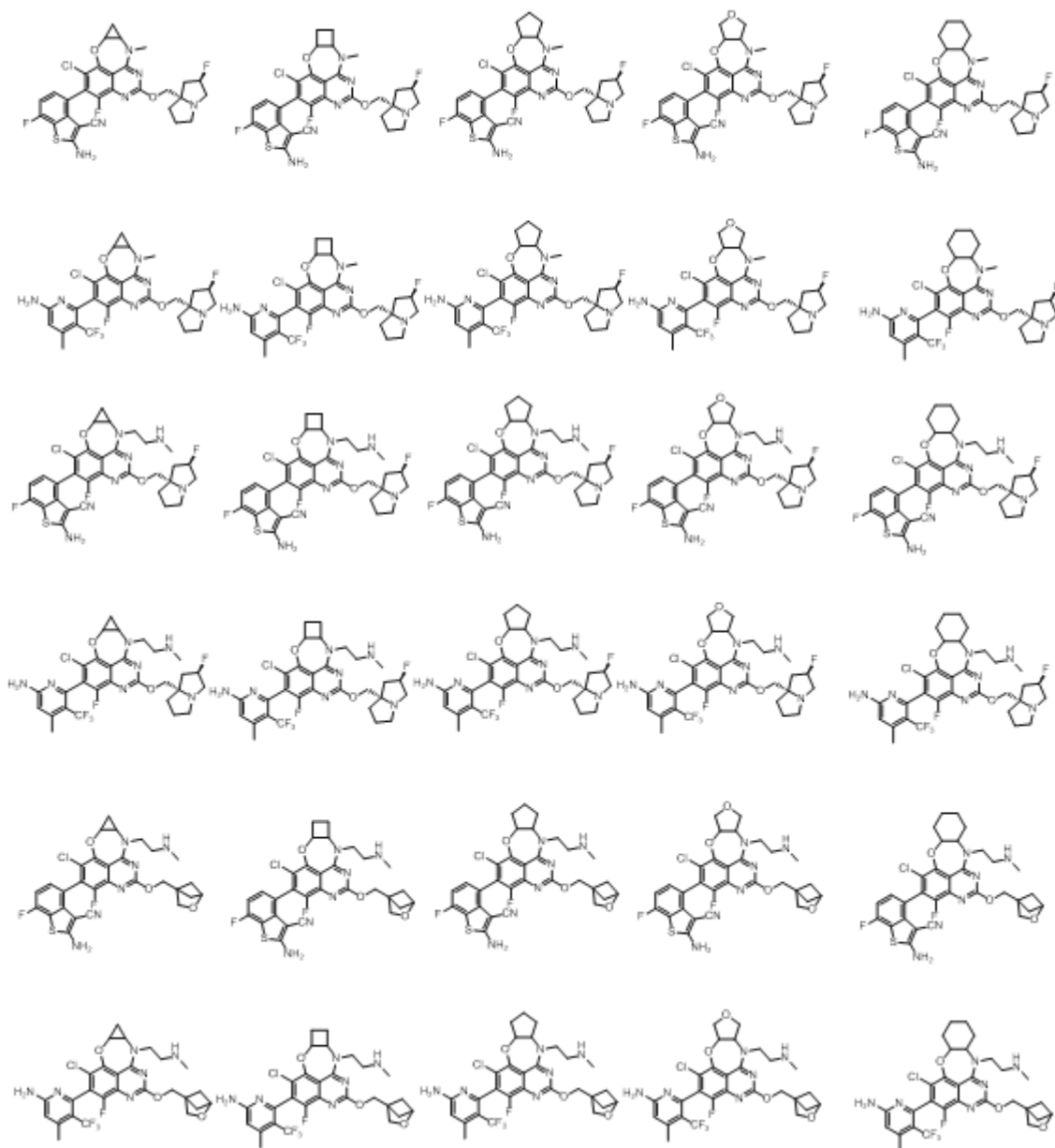
[0295] R^d es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

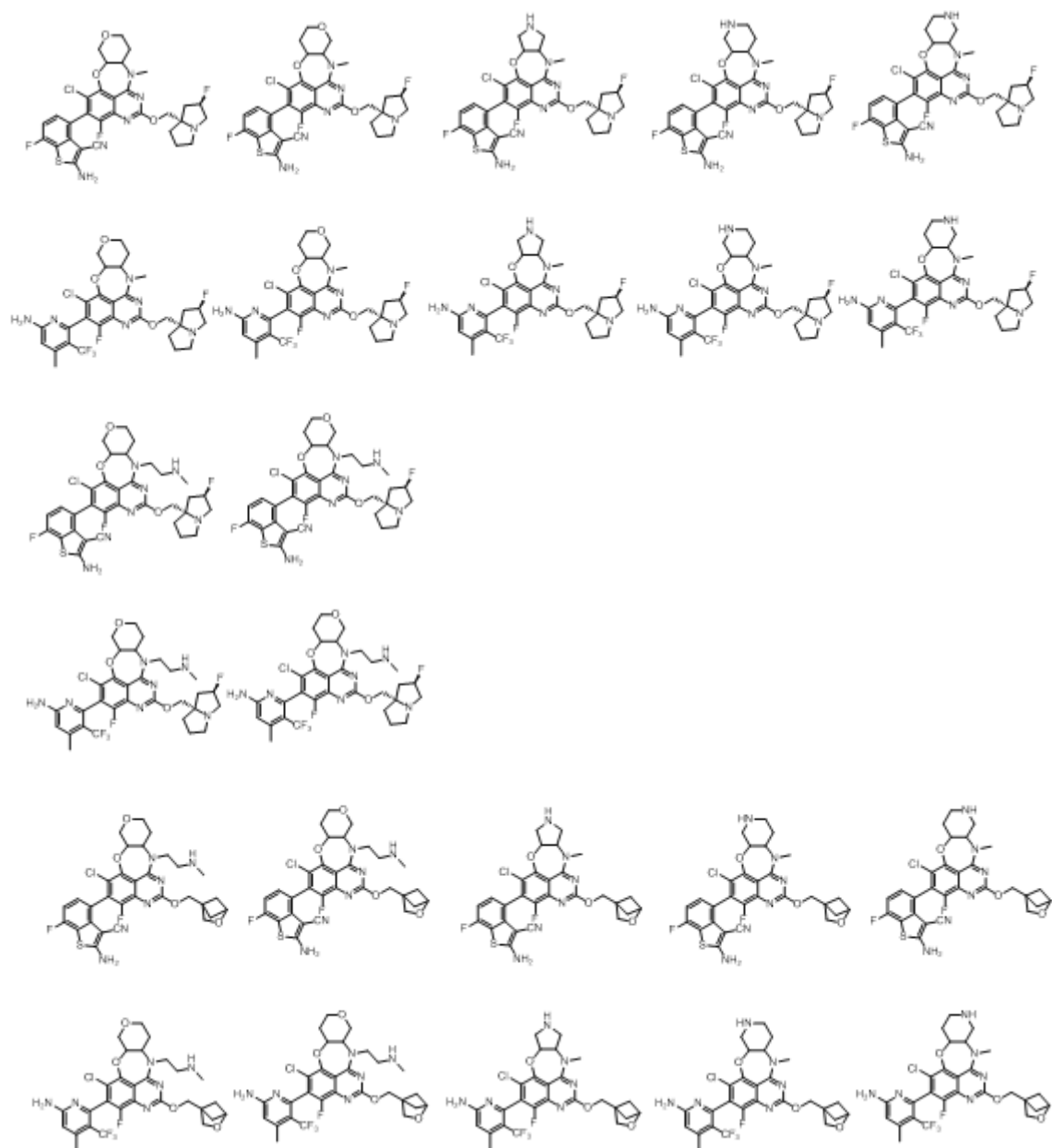
[0296] En una modalidad, Z es CH₂. En una modalidad, Z es O. En una modalidad, Z es NH.

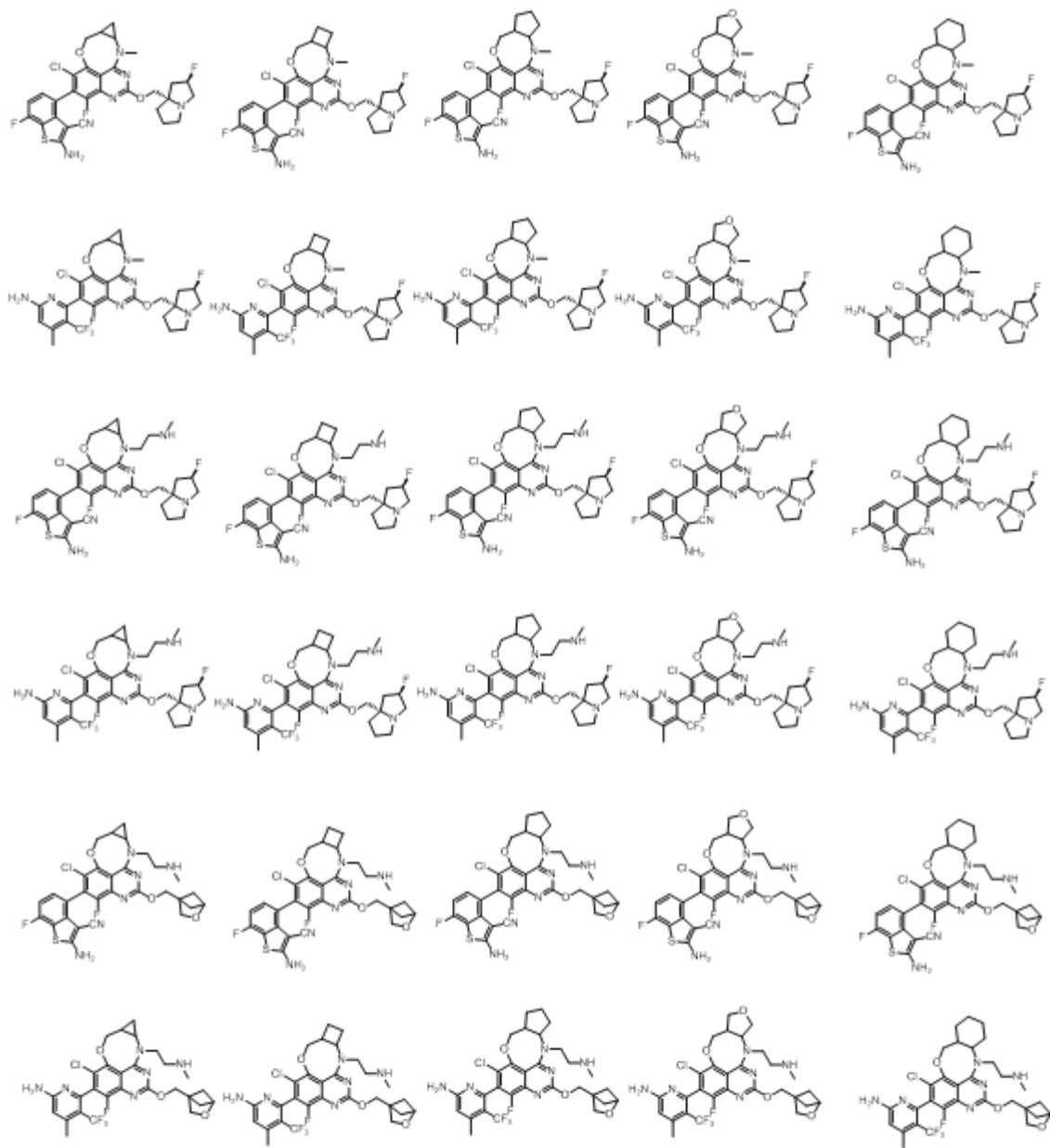
[0297] **Aspecto 16:** Se proporciona en el presente documento un compuesto

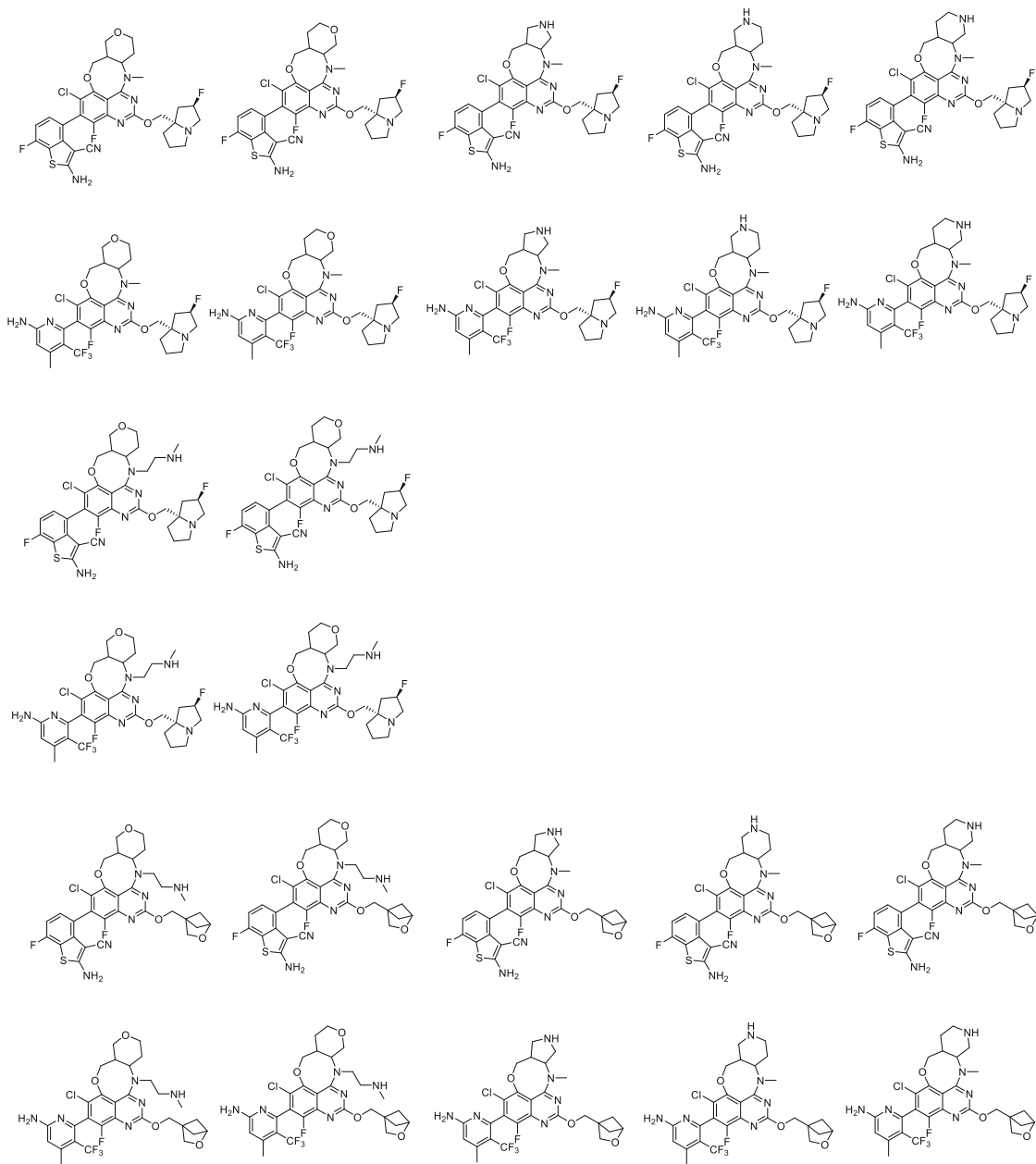
seleccionado de la siguiente tabla:

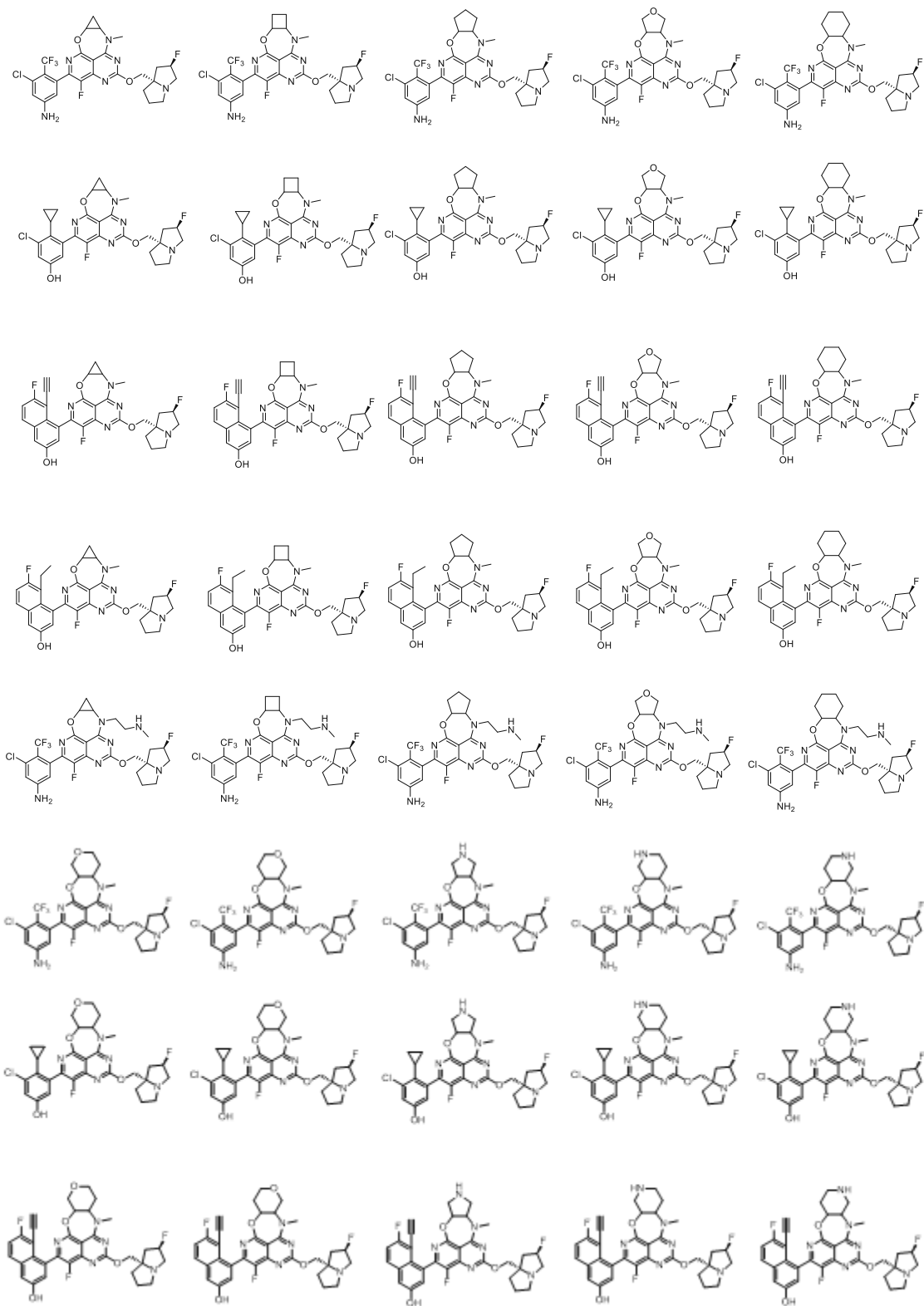
[0298] Tabla 2

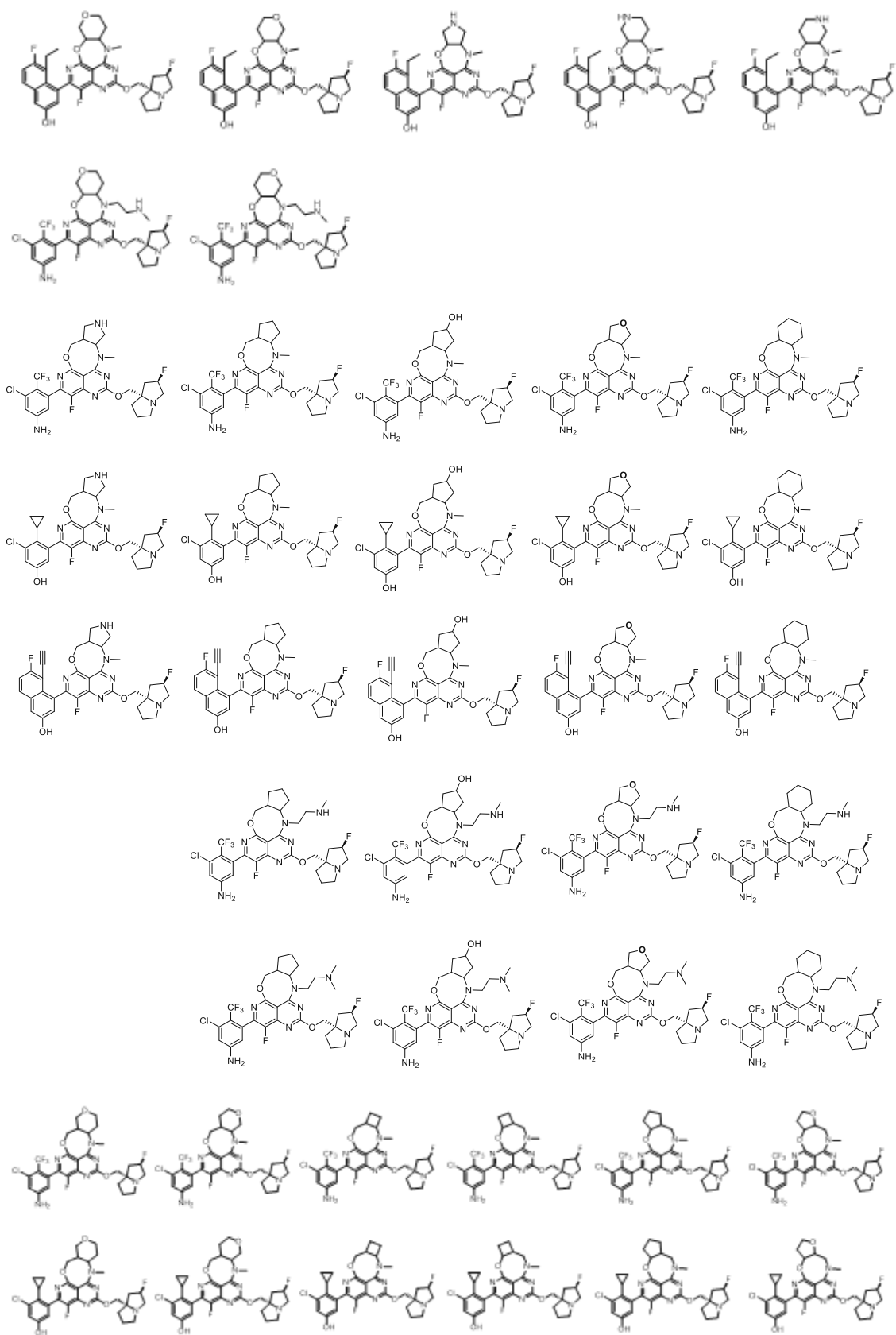


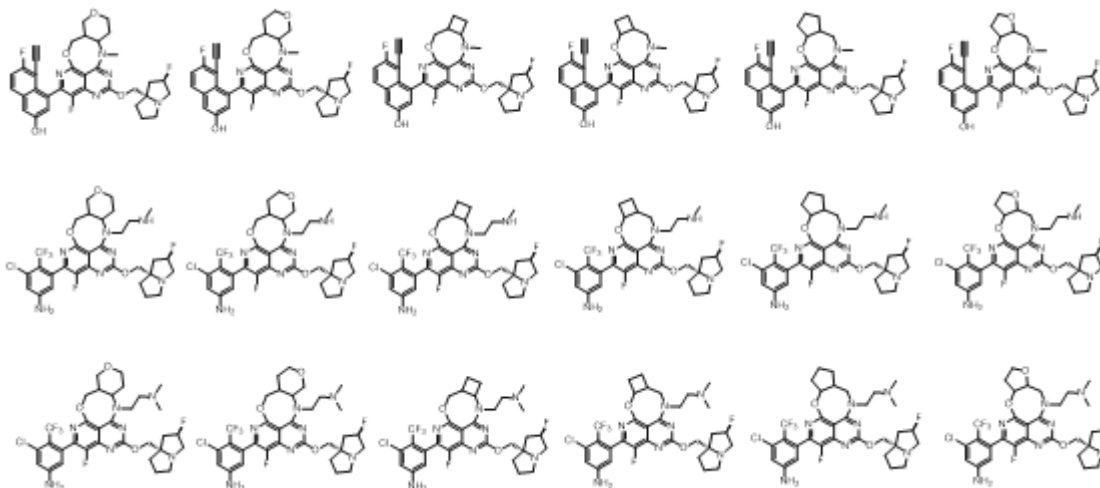




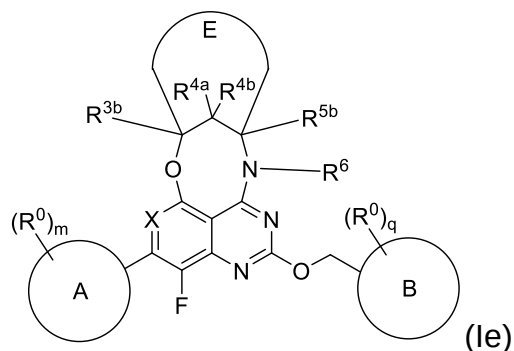








[0299]Aspecto 17: En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



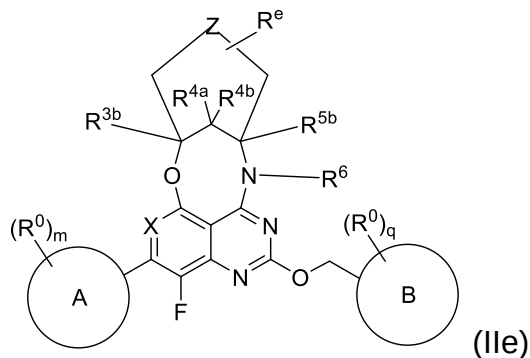
[0300]y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0301]en donde:

[0302]el anillo E es cicloalquilo de 4 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido o heterociclilo de 4 miembros hasta 6 miembros sustituido o no sustituido.

[0303]En una modalidad, el anillo E tiene un oxígeno como el heteroátomo.

[0304]En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



[0305] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

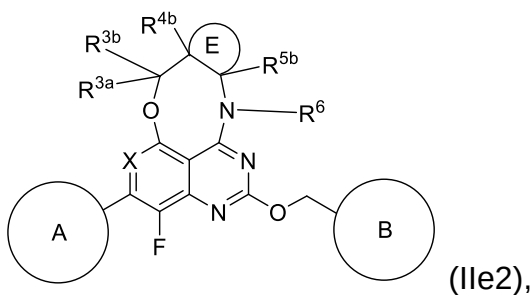
[0306] en donde:

[0307] Z es CH₂, NH, u O; y

5 [0308] R^e es H, halógeno, amino, -CN, -OH, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, o alquilamino de C₁₋₄ sustituido o no sustituido.

[0309] En una modalidad, Z es CH₂. En una modalidad, Z es O. En una modalidad, Z es NH.

10 [0310] **Aspecto 18:** En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la siguiente fórmula:



[0311] y sales, teutómeros, estereoisómeros, enantiómeros, atropisómeros, isotopólogos, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

[0312] en donde:

15 [0313] el anillo E es anillo ciclopentilo sustituido o no sustituido, anillo ciclohexilo sustituido o no sustituido, anillo cicloheptilo sustituido o no sustituido, anillo tetrahydrofurano sustituido o no sustituido, anillo tetrahidropirano sustituido o no sustituido, o anillo oxepano sustituido o no sustituido.

[0314] En una modalidad, el anillo E es anillo ciclopentilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo E es anillo tetrahydrofurano sustituido o no sustituido. En una

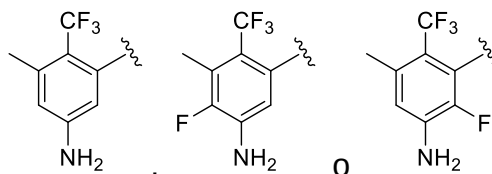
modalidad, el anillo E está sustituido de manera opcional con OH, CN, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo E está sustituido de manera opcional con OH. En una modalidad, el anillo E es anillo tetrahydrofuranilo no sustituido. En una modalidad, el anillo E es anillo tetrahydropyranilo no sustituido. En una modalidad, el anillo E es anillo oxepanilo no sustituido.

[0315] En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, halógeno, amino sustituido o no sustituido, o alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, o metilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, OH, CN, halógeno, o metilo no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H, F, CN, o metilo no sustituido. En una modalidad, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, y R^{5b}, de manera independiente, es H.

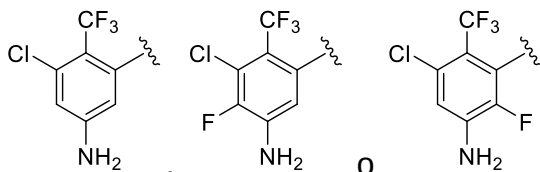
[0316] En una modalidad, R⁶ es H, alquilo de C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃₋₄ sustituido o no sustituido, o heterociclilo de 3 miembros hasta 4 miembros sustituido o no sustituido. En una modalidad, R⁶ es metilo, etilo, 2-metilamino-etilo, o ciclopropilo. En una modalidad, R⁶ es metilo.

[0317] En una modalidad, X es N. En una modalidad, X es CCF₃. En una modalidad, X es CH.

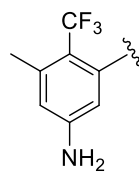
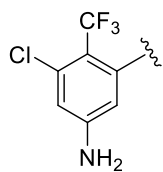
[0318] En una modalidad, el anillo A es

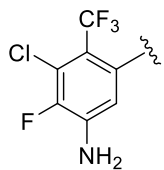


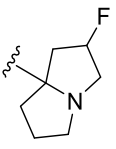
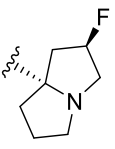
modalidad, el anillo A es

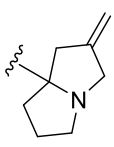
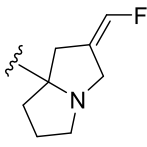


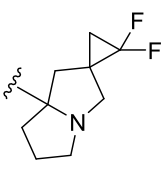
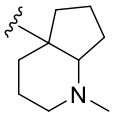
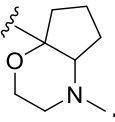
En una modalidad, el anillo A es

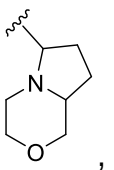
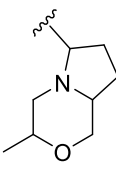
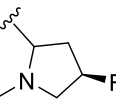
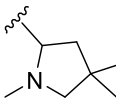
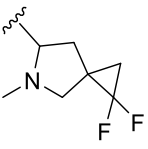


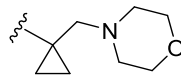
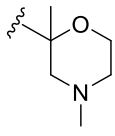


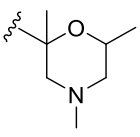
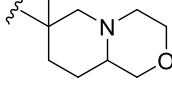
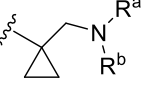
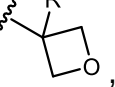
[0319] En una modalidad, el anillo B es , o . En una modalidad, el anillo

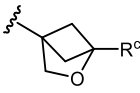
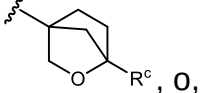
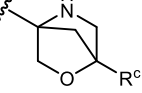
B es . En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el anillo B es

. En una modalidad, el anillo B es , o . En una modalidad, el anillo

5 B es , o . En una modalidad, el anillo B es , , o .

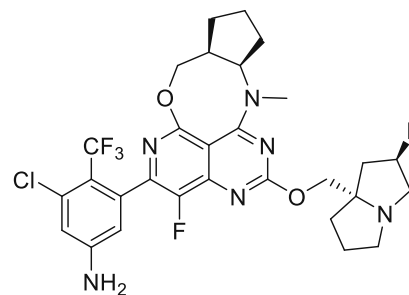
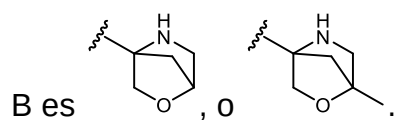
En una modalidad, el anillo B es . En una modalidad, el anillo B es ,

, o . En una modalidad, el anillo B es , , ,

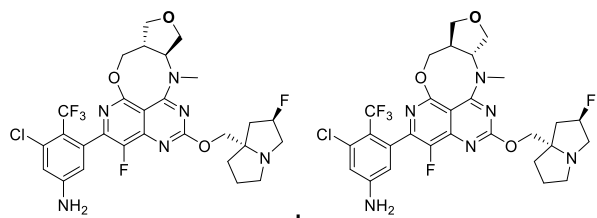
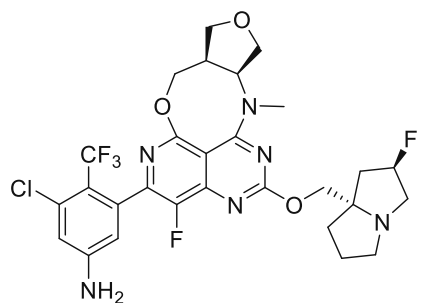
, , o, 

10 en donde cada uno de R^a y R^b es, de manera independiente, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido; cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido; o R^a y R^b junto con el N al cual se enlazan forman un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene N, O, o S; y

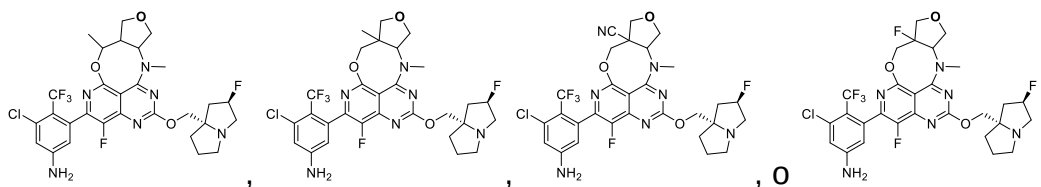
R^c es H, halógeno, CN, alquilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_{3-5} sustituido o no sustituido, alcoxilo de C_{1-4} sustituido o no sustituido. En una modalidad, el anillo



[0320] En una modalidad, el compuesto es , o

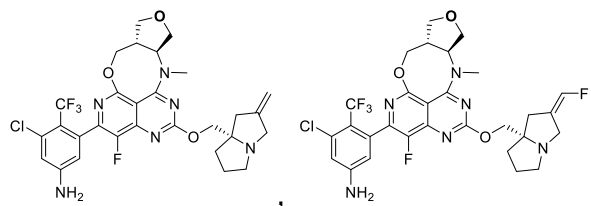


[0321] En una modalidad, el compuesto es

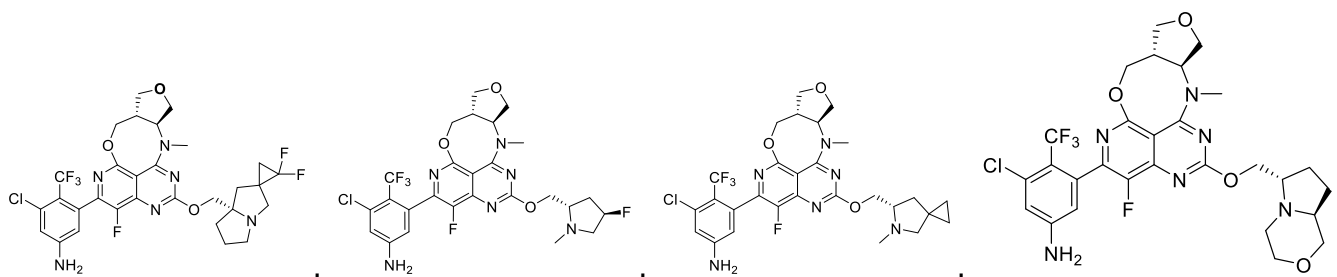


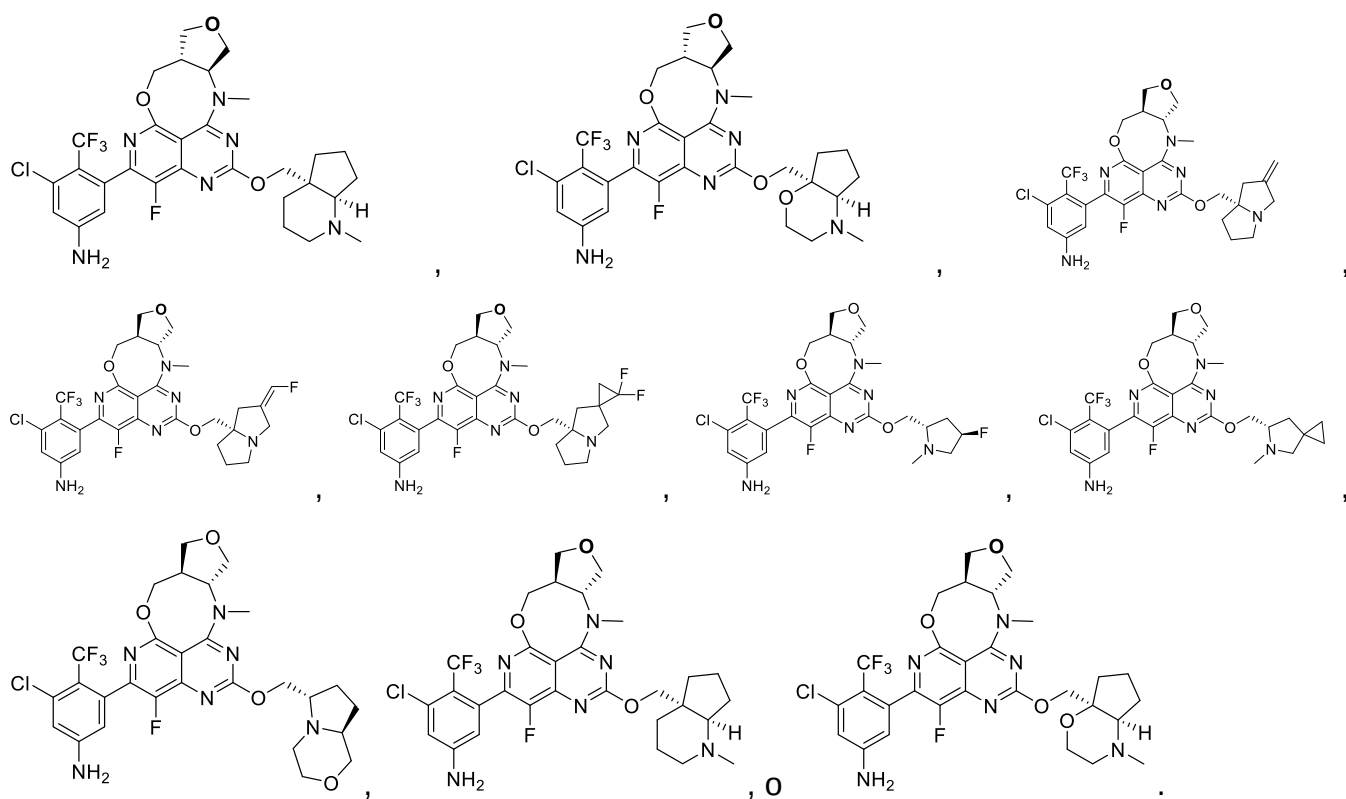
5

, o



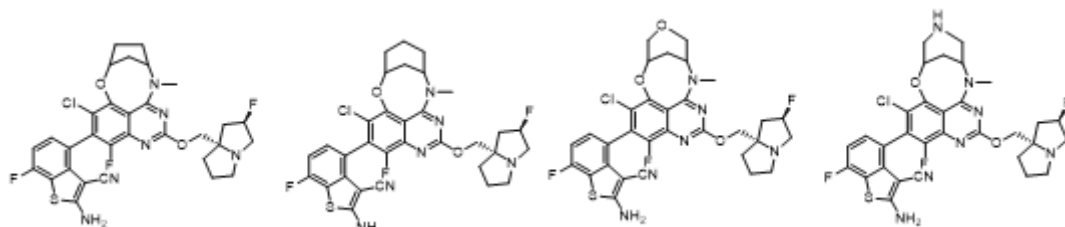
[0322] En una modalidad, el compuesto es

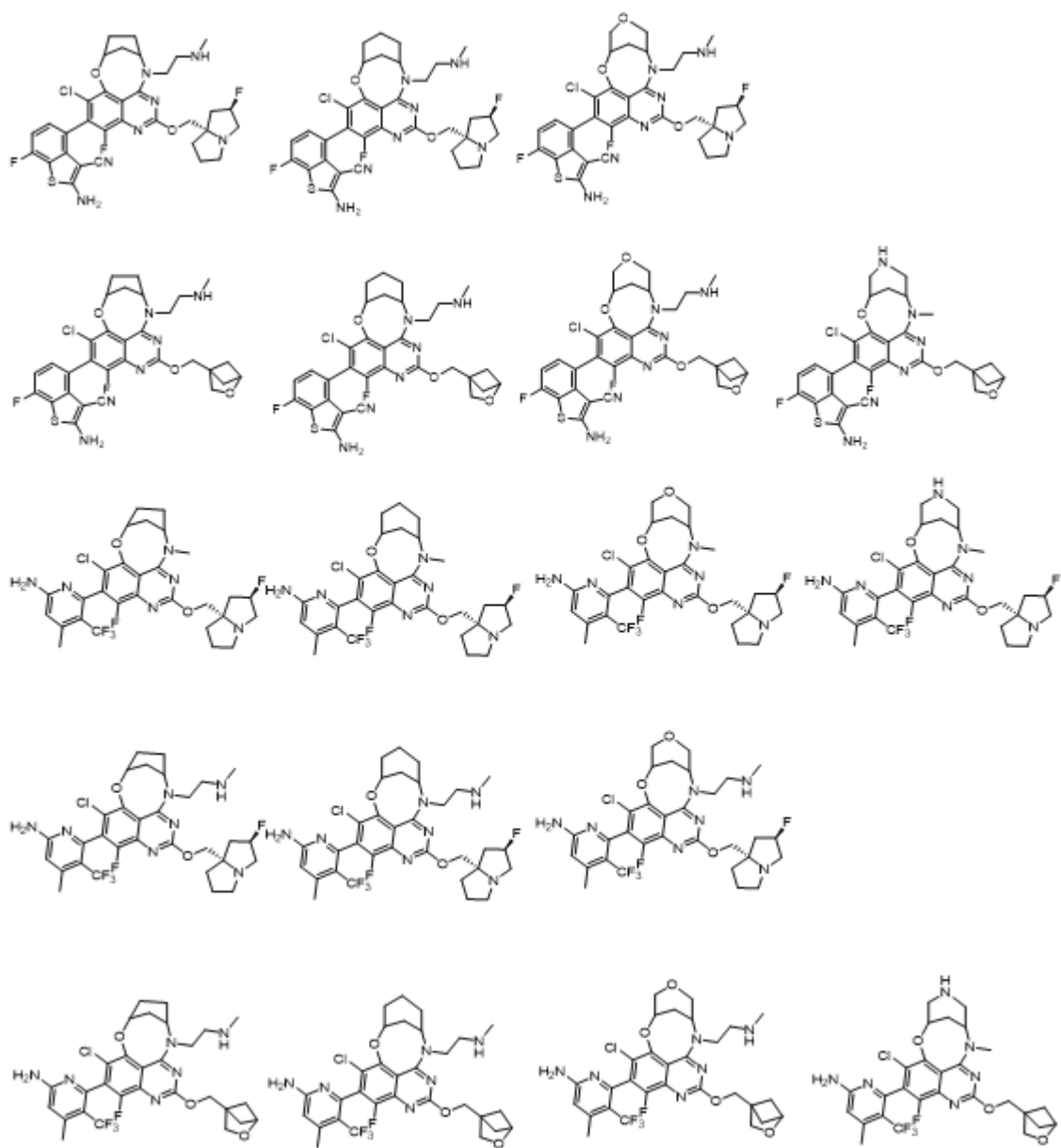


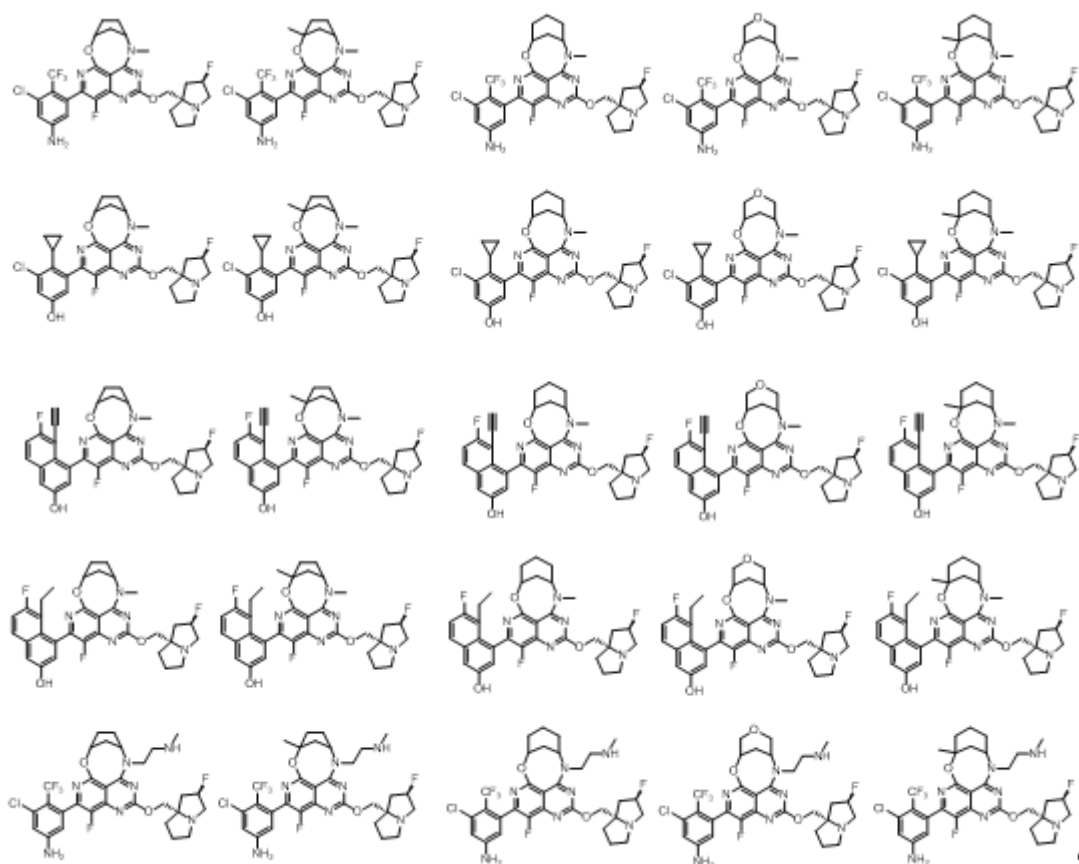


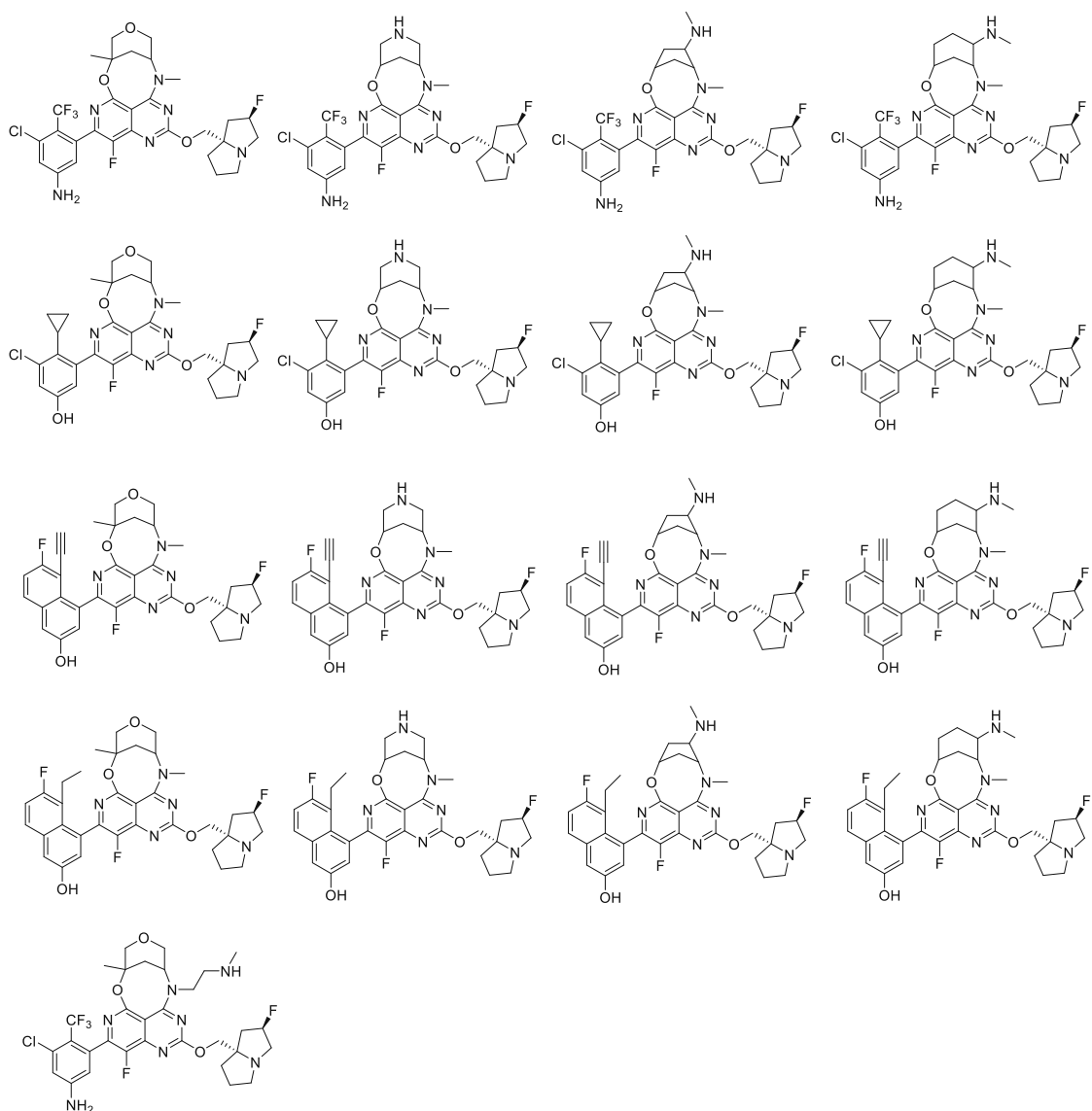
[0323]Aspecto 19: Se proporciona en el presente documento un compuesto
5 seleccionado de la siguiente tabla:

[0324]Tabla 3









[0325] Aspecto 20: En una modalidad, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0326] Aspecto 21: En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para inhibir la actividad de la proteína mutante KRAS en una célula, que comprende contactar dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera opcional en

donde la proteína mutante KRAS es la proteína mutante KRAS G12D y/o G12V. En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para inhibir la actividad de amplificación de KRAS en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera opcional en donde la proteína mutante KRAS es la proteína mutante KRAS G12D y/o G12V.

[0327] Aspecto 22: En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para el tratamiento o la prevención del cáncer, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, o profármaco del mismo, de manera opcional en donde el cáncer está mediado por mutación KRAS; de manera preferible mutación KRAS G12D y/o G12V. Aquí se proporciona un método para el tratamiento o prevención de un cáncer, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento.

[0328] Aspecto 23: Se proporciona en el presente documento un método para modular la actividad de KRAS G12D y/o G12V, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo, estereoisómero, enantiómero, atropisómero, o profármaco del mismo.

[0329] Aspecto 24: Se proporciona en el presente documento un kit para tratar el cáncer, el kit que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento; y (b) instrucciones para la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de KRAS G12D y/o G12V proporcionado en el presente documento para tratar el cáncer en un individuo.

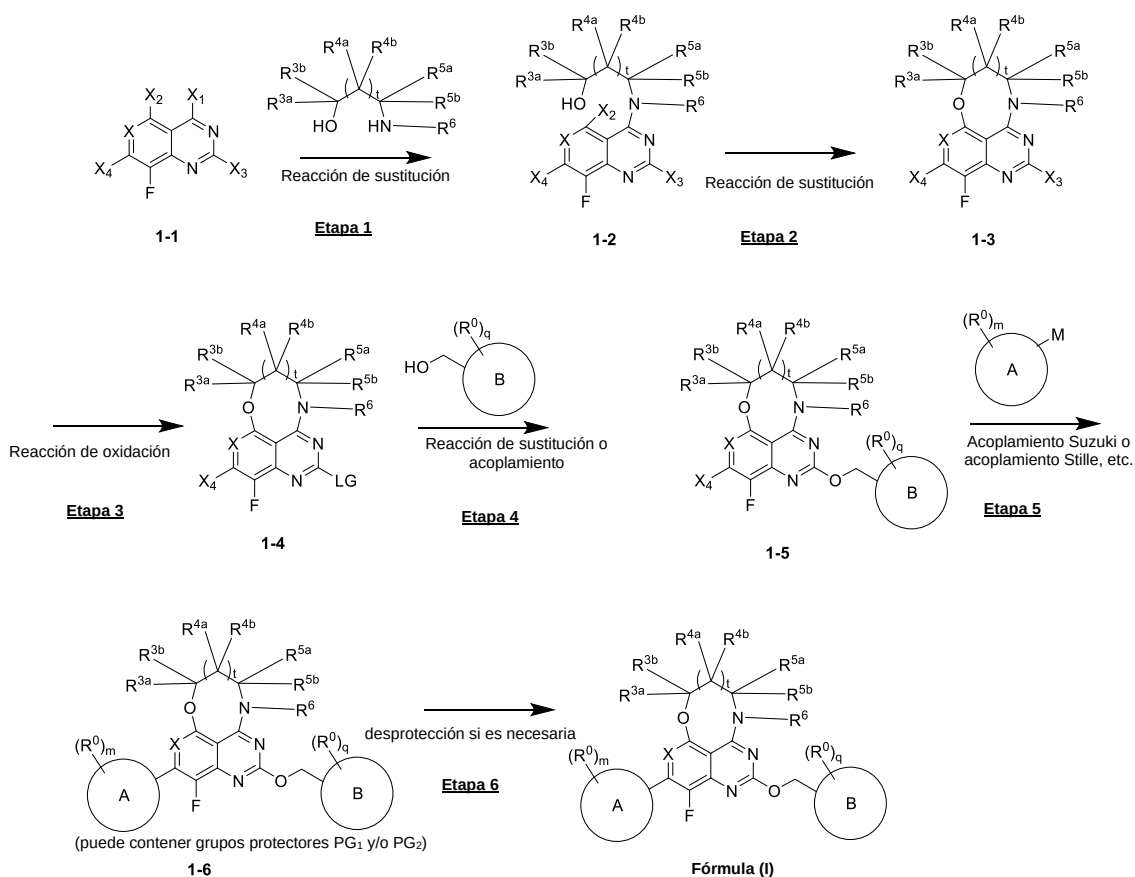
[0330] Las presentes modalidades pueden comprenderse mejor por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, que pretenden ejemplificar modalidades no limitantes.

[0331] MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPUESTOS

[0332] Los compuestos pueden fabricarse utilizando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles en el mercado. A modo de ejemplo y no de limitación, los

compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se indica en los Esquemas de reacción 1-3 que se muestran a continuación, así como en los ejemplos expuestos en el presente documento. Debe tenerse en cuenta que un experto en la materia sabría cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas de reacción y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados. Pueden utilizarse grupos protectores comunes para evitar que determinados grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores a modo de ejemplo se describen en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4ª Edición, P. G. M. Wuts; T. W. Greene, John Wiley, 2007, y referencias citadas en este.

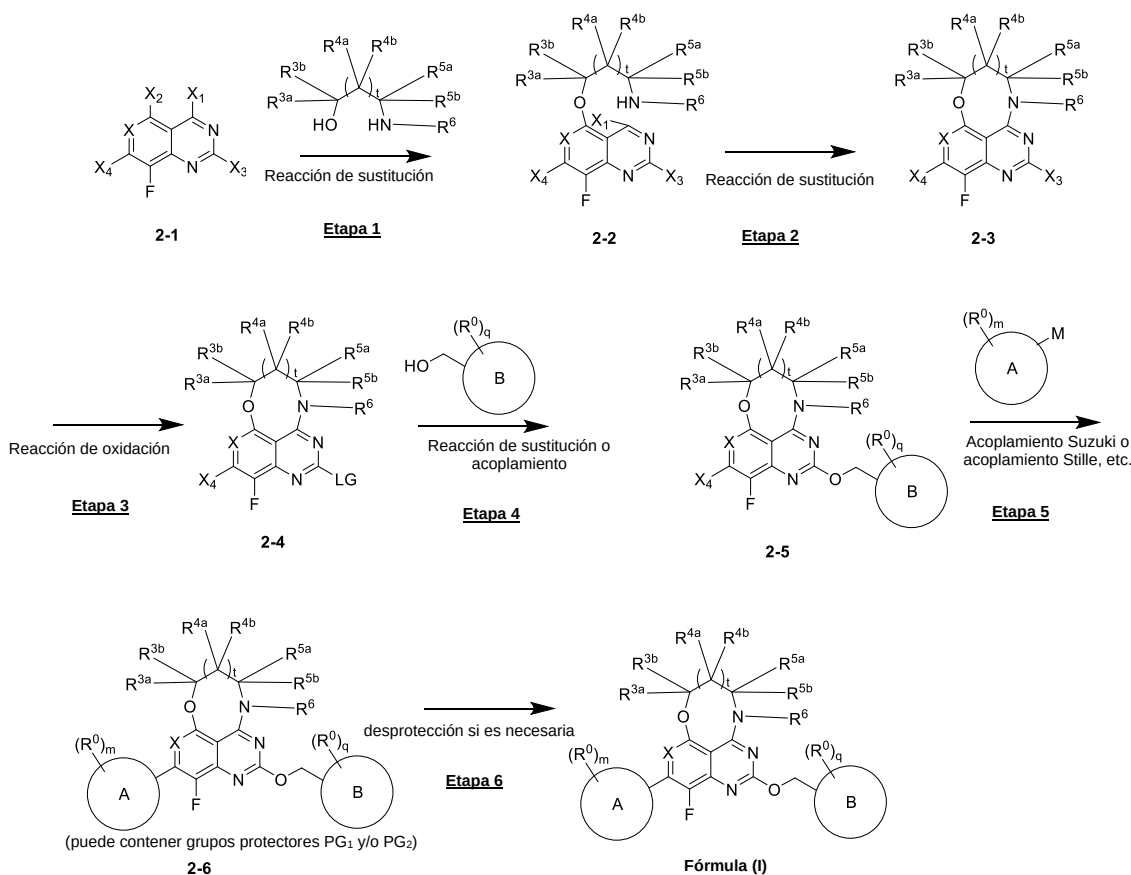
[0333] Esquema de reacción 1



[0334] Como se muestra en el Esquema de reacción 1, en algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para la preparación de los compuestos que se definen como fórmula (I). El compuesto sustituido con halógeno 1-1 (X_2 y X_4 son halógeno, X_1 es OH o Cl, y X_3 podría ser metiltiolilo) se convierte en el compuesto 1-2 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo, HATU, DIEA, si X_1 es OH; DIEA, DCM si X_1 es Cl); entonces el compuesto 1-2 se convierte al compuesto 1-3 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo,

NaH, THF); entonces el compuesto 1-3 se convierte al compuesto 1-4 bajo condiciones de oxidación (oxidación m-CPBA si LG es metil sulfonilo o metil sulfinilo); entonces el compuesto 1-4 se convierte al compuesto 1-5 seguido por reacciones de sustitución o acoplamiento (por ejemplo, NaH, THF); el compuesto 1-5 experimenta además reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal tal como acoplamiento Suzuki, Negishi, o Stille (por ejemplo Pd(dtbpf)Cl₂, K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua para acoplamiento Suzuki) para obtener el compuesto 1-6, en donde M puede ser ácido borónico, éster borónico, un metal (tal como Zn), tributilestaño, etc.; finalmente, los grupos protectores que contienen el compuesto 1-6 se desprotegen entonces (por ejemplo, TFA y DCM para desproteger el grupo Boc cuando PG₁ y PG₂ contienen el grupo Boc, CsF y DMF para desproteger el grupo TIPS cuando PG₁ y PG₂ contienen el grupo TIPS) para proporcionar el compuesto que se definen como fórmula (I).

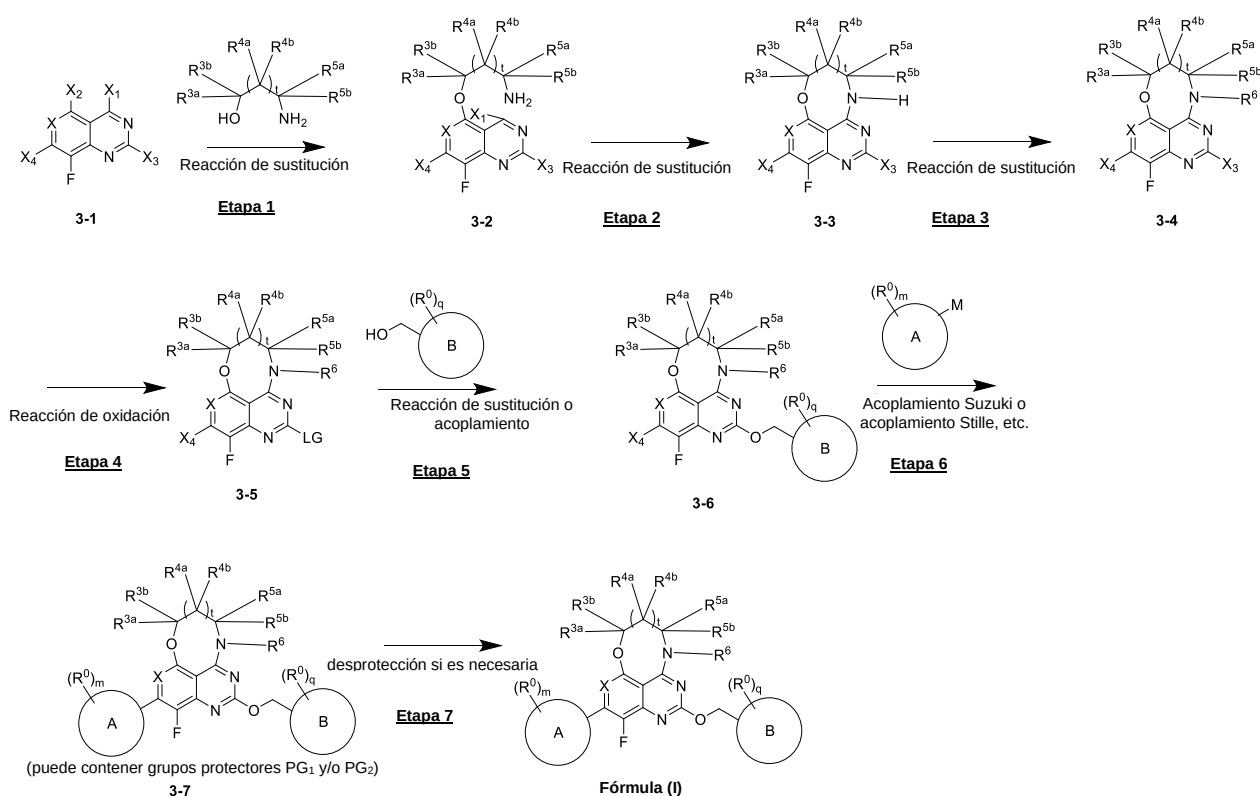
[0335] Esquema de reacción 2



[0336] Como se muestra en el Esquema de reacción 2, en algunas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para la preparación de los compuestos que se definen como fórmula (I). El compuesto sustituido con halógeno 2-1 (X₂ y X₄ son halógeno,

X_1 es OH o Cl, y X_3 podría ser metiltiolilo) se convierte en el compuesto 2-2 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo, NaH, THF); entonces el compuesto 2-2 se convierte al compuesto 2-3 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo, HATU, DIEA, si X_1 es OH; DIEA, DCM es X_1 es Cl); entonces el compuesto 2-3 se convierte al compuesto 2-4 bajo condiciones de oxidación (oxidación m-CPBA si LG es metil sulfonilo o metil sulfinilo); entonces el compuesto 2-4 se convierte al compuesto 2-5 seguido por reacciones de sustitución o acoplamiento (por ejemplo, NaH, THF); el compuesto 2-5 experimenta además reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal tal como acoplamiento Suzuki, Negishi, o Stille (por ejemplo Pd(dtbpf)Cl₂, K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua para acoplamiento Suzuki) para obtener el compuesto 2-6, en donde M puede ser ácido borónico, éster borónico, un metal (tal como Zn), tributilestaño, etc.; finalmente, los grupos protectores que contienen el compuesto 2-6 se desprotegen entonces (por ejemplo, TFA y DCM para desproteger el grupo Boc cuando PG₁ y PG₂ contienen el grupo Boc, CsF y DMF para desproteger el grupo TIPS cuando PG₁ y PG₂ contienen el grupo TIPS) para proporcionar el compuesto que se definen como fórmula (I).

15 [0337] Esquema de reacción 3



[0338] Como se muestra en el Esquema de reacción 3, en algunas modalidades, se

proporcionan en el presente documento métodos para la preparación de los compuestos que se definen como fórmula (I). El compuesto sustituido con halógeno 3-1 (X_2 y X_4 son halógeno, X_1 es OH o Cl, y X_3 podría ser metiltiolilo) se convierte en el compuesto 3-2 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo, NaH, THF); entonces el compuesto 3-2 se convierte al compuesto 3-3 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo, HATU o BOPCI, DIEA, si X_1 es OH; DIEA, DCM si X_1 es Cl); entonces el compuesto 3-3 se convierte al compuesto 3-4 bajo condiciones de sustitución (por ejemplo NaH y MeI, si R^6 es Me); entonces el compuesto 3-4 se convierte al compuesto 3-5 bajo condiciones de oxidación (oxidación m-CPBA si LG es metil sulfonilo o metil sulfinilo); entonces el compuesto 3-5 se convierte al compuesto 3-6 seguido por reacciones de sustitución o acoplamiento (por ejemplo, NaH, THF); el compuesto 3-6 experimenta además reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal tal como acoplamiento Suzuki, Negishi, o Stille (por ejemplo $Pd(dtbpf)Cl_2$, K_3PO_4 , 1,4-dioxano, agua para acoplamiento Suzuki) para obtener el compuesto 3-7, en donde M puede ser ácido borónico, éster borónico, un metal (tal como Zn), tributilestaño, etc.; finalmente, los grupos protectores que contienen el compuesto 3-7 se desprotegen entonces (por ejemplo, TFA y DCM para desproteger el grupo Boc cuando PG_1 y PG_2 contienen el grupo Boc, CsF y DMF para desproteger el grupo TIPS cuando PG_1 y PG_2 contienen el grupo TIPS) para proporcionar el compuesto que se definen como fórmula (I).

[0339] Las presentes modalidades pueden comprenderse mejor si se hace referencia a la descripción detallada y a los ejemplos, que pretenden ejemplificar modalidades no limitantes.

[0340] EJEMPLOS

[0341] Los ejemplos que figuran a continuación pretenden ser puramente ejemplares y no deben considerarse limitantes en modo alguno. A menos que se especifique lo contrario, los métodos experimentales de los Ejemplos descritos a continuación son métodos convencionales. A menos que se especifique lo contrario, todos los reactivos y materiales están disponibles comercialmente. Todos los disolventes y productos químicos empleados son de grado analítico o de pureza química. Todos los disolventes se vuelven a destilar antes de su uso. Los disolventes anhidros se preparan todos de acuerdo con métodos estándar o métodos de referencia. El gel de sílice (mallas 100-200) para la cromatografía en columna y el gel de sílice (GF254) para la cromatografía en capa fina (TLC) están disponibles

comercialmente en Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. o Yantai Chemical Co., Ltd. de China; todos se eluyeron con éter de petróleo (60-90°C)/acetato de etilo (v/v), y se visualizaron con yodo o con la solución de ácido molibdfosfórico en etanol, a menos que se especifique lo contrario. Todos los disolventes de extracción, salvo que se especifique lo contrario, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

[0342] A menos que se indique lo contrario, las reacciones que se exponen a continuación se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado en disolventes anhidros; los matraces de reacción estaban provistos de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa; y la cristalería se secó en horno y/o con calor.

[0343] A menos que se indique lo contrario, la purificación por cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters), o se realizó en un sistema de purificación Combiflash de Teledyne Isco utilizando cartuchos de gel de sílice preempaquetados.

[0344] Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz o 500 MHz con TMS (tetrametilsilano) como patrón interno. Los espectros de ¹H-RMN se obtuvieron utilizando CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, *d*₆-DMSO, *d*₆-acetona o (CD₃)₂CO como disolvente y tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm; *d*₆-DMSO: 2,50 ppm; *d*₆-acetona: 2,05; (CD₃)₂CO: 2,05) como patrón de referencia. Cuando se indican las multiplicidades de los picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), qn (quíntuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en hercios (Hz).

[0345] Los datos LC/MS se registraron utilizando un cromatógrafo líquido de alta resolución-espectrómetro de masas de trampa de iones Agilent1100,1200 (LC-MSD Trap) equipado con un detector de matriz de diodos (DAD) detectado a 214 nm y 254 nm, y una trampa de iones (fuente ESI). Todos los nombres de los compuestos, excepto los reactivos, se generaron con ChemDraw® 19,1.

[0346] En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOH		Ácido acético
Ac.		Acuoso
BINAP		2,2'-bis(difenilofosfino)-1,1'-binaftaleno
Salmuera		Solución de cloruro de sodio acuosa saturada
Bn		Bencilo
BnBr		Bromuro de bencilo
Boc		Terc-butoxicarbonilo
BOP		Hexa-fluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio
BOPCl		Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
CH ₂ Cl ₂	o	Diclorometano
DCM		
CAN		Nitrato de cerio (IV) amonio (nitrato cericamonio)
Cs ₂ CO ₃		Carbonato de cesio
DAST		Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM		Diclorometano
DMF		N,N-Dimetilformamida
Dppf		1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno
DBU		1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DHP		3,4-Dihidro-2H-pirano
DIEA	o	N,N-diisopropiletilamina
DIPEA		
DMAP		4-N,N-dimetilaminopiridina
DMB		(2,4-dimetoxifenilo)metanamina
Dess-		Peryodinano Dess-Martin
Martin/DMP		
DMF		N,N-dimetilformamida
DMF-DMA		N,N-Dimetilformamida dimetil acetal purum

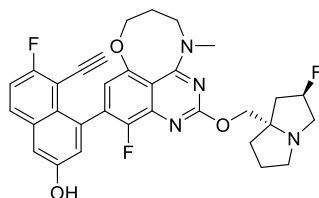
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMEDA	Dimetil Etilen Diamina
EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc o EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
Et ₃ SiH	Silhidruro de trietilo
Et ₂ O o éter	Éter de dietilo
g	Gramos
h o hr	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
Hex	Hexano
HCl	Ácido clorhídrico
HMDS	Hexametildisilazano
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IBX	Ácido 2-yodilbenzoico
i-PrOH	Alcohol isopropílico
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
K ₂ OsO ₄ •H ₂ O	Dihidrato de osmato(VI) de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato de tripotasio
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	Minutos
ms o MS	Espectro de masas

m-CPBA	Ácido 2-cloranilbencenocarboperoxoico
MOM	Metoximetilo
MPLC	Cromatografía líquida de presión media
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH(OAc) ₃ /	Borohidruro de triacetilo sódico
STAB	Hidruro de sodio
NaH	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaHMDS	
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	N-Metil Pirrolidona
PE	Éter de petróleo
PMB	(4-metoxifenilo)metanamina
POCl ₃	Oxiclورو de fósforo
PyBOP	Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
PddppfCl ₂	hexafluorofosfato
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	[1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Tris(dibencilideneacetone)dipaladio
Prep	Preparativa
PTSA	Ácido 4-metilbencenosulfónico
Ta o ta	Temperatura ambiente
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
sat.	Saturado
SEMCI	(2-(Clorometoxi)etil)trimetilsilano
TBSCI	Cloruro de terc-butildimetilsililo
TEA/ Et ₃ N	Trietilamina

t-BuOK	Terc-butóxido de potasio
t-BuONa	Terc-butóxido de sodio
T ₃ P	Anhídrido n-propilfosfónico cíclico
TIPS	Triisopropilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
tBuXPhospd-	Metanosulfonato(2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-
G3	1,1'-bifenilo)(2'-amino-1,1'-bifenilo-2-il)paladio(II)
tBuXPhos	2-Di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
UHP	Peróxido ácido de urea
μL	Microlitros
XantPhos	4,5-Bis(difenilofosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
4CzIPN	(4r,6r)-2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-il)isoftalonitrilo

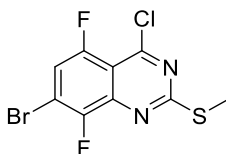
[0347] Síntesis del compuesto

[0348] Ejemplo 1: 5-etinil-6-fluoro-4-(11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)naftalen-2-ol



5

[0349] Etapa 1: 7-bromo-4-cloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina

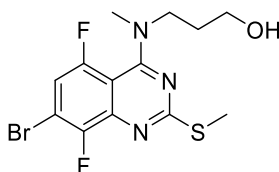


[0350] A una suspensión de 7-bromo-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 32,6 mmol) en POCl₃ (30 mL), DIPEA (15 mL) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a

100°C durante la noche. Entonces, la mezcla se enfrió hasta ta, y se concentra in vacuo. La mezcla se diluyó con DCM, el sólido se filtra completamente para dar el producto crudo, y se purifica además por cromatografía de columna en gel de sílice (80 g, eluyendo con PE/EtOAc= 100%:0% ~ 75%:25%) para dar el compuesto del título (6,9 g). MS (ESI, m/e)

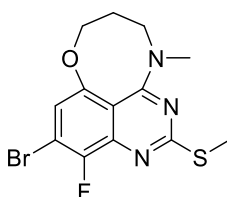
5 [M+H]⁺ 324,4.

[0351] Etapa 2: 3-((7-bromo-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol



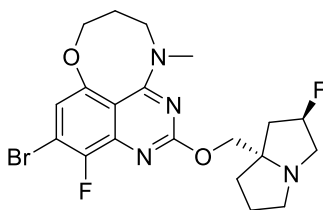
10 [0352] A una solución de 7-bromo-4-cloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina (1,2 g, 3,7 mmol) y 3-(metilamino)propan-1-ol (0,4 g, 4,6 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DIEA (1,43 g, 11,1 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h. Entonces, la mezcla se concentró in vacuo, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (12 g, eluyendo con PE/EtOAc= 100%:0% ~ 0%:100%) para dar el compuesto del título (540 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 378,0.

15 [0353] Etapa 3: 10-bromo-11-fluoro-4-metil-2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina



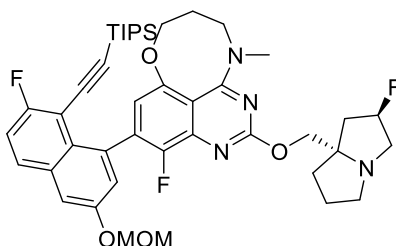
20 [0354] A una solución de 3-((7-bromo-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol (540 mg, 1,4 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (171 mg, 4,3 mmol, 60%) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a 55°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se apaga con agua con hielo (2,5 mL), se extrae con EtOAc (20 mL*3). La capa orgánica combinada se concentró in vacuo, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (12 g, eluyendo con PE/EtOAc= 100%:0% ~ 0%:100%) para dar el compuesto del título (190 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 358,1.

25 [0355] Etapa 4: 10-bromo-11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina



[0356] A una mezcla de 10-bromo-11-fluoro-4-metil-2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina (190 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 mL) se agregó m-CPBA (104 mg, 0,6 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 2 hrs. Mientras tanto, a una mezcla de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizina-7a(5H)-il)metanol (253 mg, 1,59 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiHMDS (1,06 mL, 1,06 mmol, 1M en THF) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a ta por otros 30mins, y la mezcla THF resultante se agregó en la solución de DCM anterior gota a gota. La mezcla se agitó a ta por 2 hrs, se apaga con MeOH (5mL), y la mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó con cromatografía de columna en sílice (eluyendo con DCM/MeOH= 90%:10%) para dar el compuesto del título (48 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 469,3.

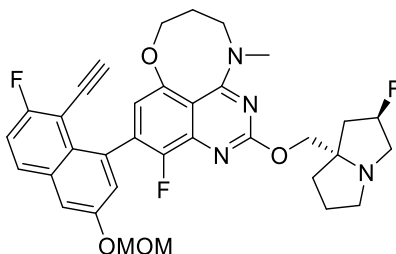
[0357] Etapa 5: 11-fluoro-10-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizina-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina



[0358] Una mezcla de 10-bromo-11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizina-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina (48 mg, 0,1 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etnil)triisopropilsilano (105 mg, 0,2 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (8,5 mg, 0,01 mmol), NaHCO₃ (17,3 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (10 mL/2 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentra bajo vacío, y el residuo se purificó con cromatografía de columna (4g, eluyendo con DCM/MeOH= 90%:10%) para dar el producto crudo, el cual se purificó además por prep-TLC (DCM/MeOH= 17/1 dos veces) para dar el

compuesto del título (10 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 775,7.

[0359] Etapa 6: 10-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina

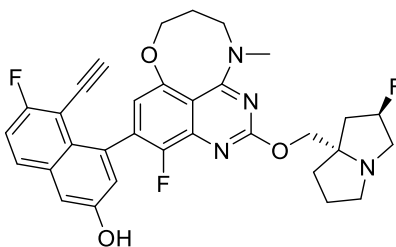


5

[0360] A una solución de 11-fluoro-10-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina (10 mg, 0,01 mmol) en DMF (5 mL) se agregó CsF (10mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a ta por 2 hrs. Entonces, la mezcla se filtró, la filtración se concentró in vacuo para dar el producto crudo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (13 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 619,5.

10

[0361] Etapa 7: 5-etinil-6-fluoro-4-(11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)naftalen-2-ol



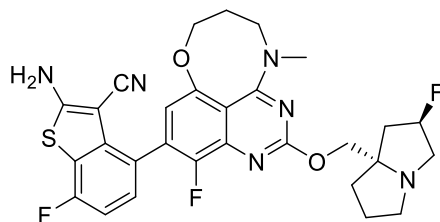
15

[0362] A una solución de 10-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolina (13 mg, 0,021 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó HCl (2 mL, 4M en dioxano). La mezcla se agitó a ta por 2 hrs. La mezcla se concentró por medio de vacío, y se purifica con prep-HPLC para dar el producto del título (4,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 5,36-5,20 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,17-

20

2,07 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,89-1,71 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 575,2.

[0363]Ejemplo 2: 2-amino-7-fluoro-4-((11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)benzo[b]tiofen-3-carbonitrilo



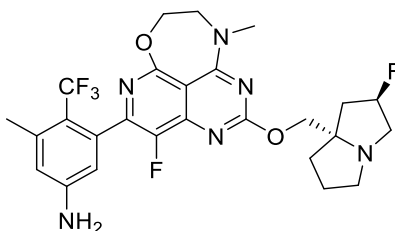
5

[0364]El Ejemplo 2 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 1** (etapa 5/6/7) por el reemplazo de ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)trisisopropilsilano con (3-ciano-7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-2-il)carbamato de terc-butilo para dar el producto del título (0,84 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-7,99 (s, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 1H), 5,36-5,20 (m, 1H), 4,30 -4,00 (m, 4H), 3,59-3,54 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25-1,76 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 581,4.

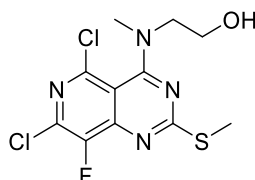
10

[0365]Ejemplo 3: 3-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

15



[0366]Etapa 1: 2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)etan-1-ol

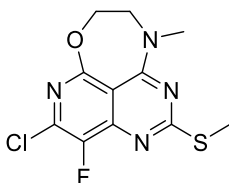


20

[0367]A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (296 mg, 1 mmol) en DCM (15 mL) se agregó DIPEA (387 mg, 3 mmol) y 2-(metilamino) etan-1-ol

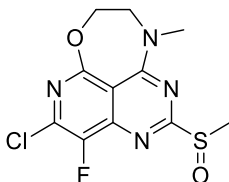
(68 mg, 0,9 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EA =2 :1) para dar el producto del título (211 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 337,1.

5 **[0368]** Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



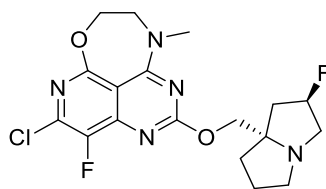
10 **[0369]** A una solución de 2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil)amino) etan-1-ol (210 mg, 0,625 mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (50 mg, 1,25 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se apagó con 2 gotas de agua helada y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EA=1 :1) para dar el producto del título (40 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 301,1.

15 **[0370]** Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



20 **[0371]** A una solución de 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (40 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 mL) se agregó *m*-CPBA (27 mg, 0,16 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (50 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 317,1

[0372] Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno

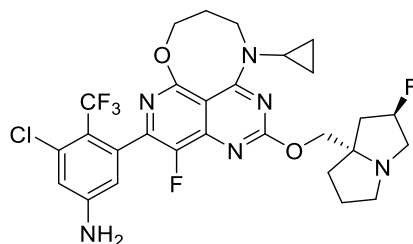


[0373] A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (75 mg, 0,474 mmol) en 10 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,3 mL, 0,3 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, una
 5 solución de 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (50 mg, 0,158 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agita a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, los solventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (27 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺
 10 412,1.

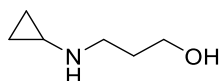
[0374] Etapa 5: 3-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[0375] Una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-
 15 7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (36 mg, 0,088 mmol), dioxano/H₂O (10/2 mL), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (106 mg, 0,352 mmol), NaHCO₃ (22 mg, 0,26 mmol), y Pd(dtbpf)Cl₂ (4 mg, 0,0088 mmol) se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se
 20 purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (22,7 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,71 - 6,65 (m, 1H), 6,44 - 6,38 (m, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 6H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,50 - 1,93 (m, 9H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 571,2.

[0376] Ejemplo 4: 3-cloro-5-(11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-
 25 pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

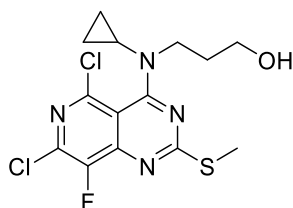


[0377] Etapa 1: 3-(ciclopropilamino) propan-1-ol



[0378] La ciclopropanamina (855 mg, 15 mmol) se mezcló con 3-bromopropan-1-ol (417 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (658 mg, crudo). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 116,1.

[0379] Etapa 2: 3-(ciclopropil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol

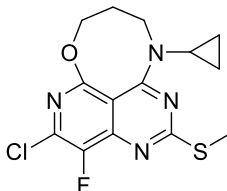


10

[0380] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (498 mg, 1,69 mmol) en DCM (25 mL) se agregó DIPEA (545 mg, 4,23 mmol) y 3-(ciclopropilamino) propan-1-ol (196 mg, 1,69 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EA =1 :1) para dar el producto del título (230 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 377,1.

15

[0381] Etapa 3: 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

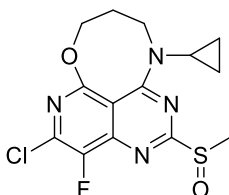


20

[0382] A una solución de 3-(ciclopropil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-

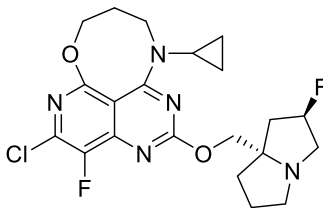
d]pirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (230 mg, 0,61 mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (50 mg, 1,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs, entonces se apaga con 2 gotas de agua helada, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EA=3 :1) para dar el producto del título (330 mg, 5
crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 341,1.

[0383] Etapa 4: 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0384] A una solución de 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (330 mg, 0,62 mmol) en DCM (20 mL) se agregó *m*-CPBA (105 mg, 0,62 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (339 mg, 10
crudo). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 357,1.

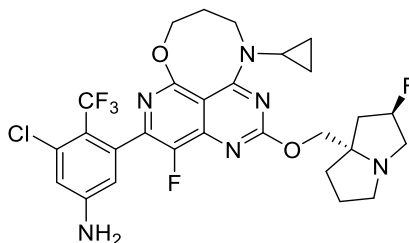
[0385] Etapa 5: 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0386] A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (453 mg, 2,85 mmol) en 20 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 1,9 mL, 1,9 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, una solución de 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (339 mg, 0,95 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, el solvente de la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (44
25

mg, crudo). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 452,1.

[0387] Etapa 6: 3-cloro-5-(11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



5

[0388] A una solución de 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-

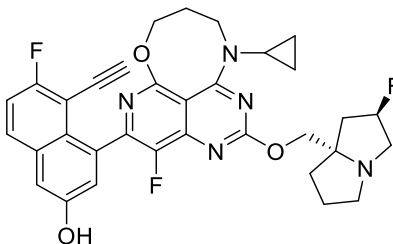
tetraazacicloocta[de]naftaleno (22 mg, 0,049 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (63 mg, 0,196 mmol),

10 NaHCO₃ (12,3mg, 0,147 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (3,2 mg, 0,0049 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentra, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH =

10/1) para dar el producto crudo, el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,55 - 6,45 (m,

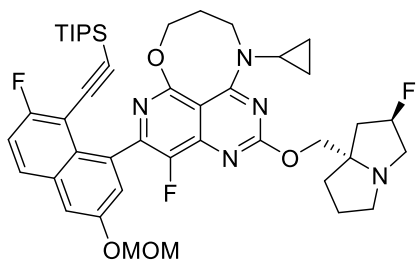
15 1H), 5,48 - 5,30 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 4H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 3H), 2,48 - 1,93 (m, 8H), 1,09 - 0,96 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611,2.

[0389] Ejemplo 5: 4-(11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol



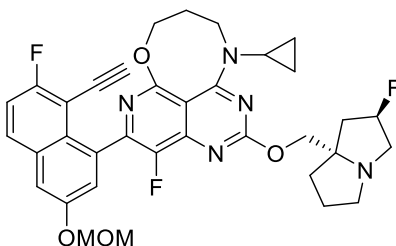
20

[0390] Etapa 1: 11-ciclopropil-4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0391] A una solución de 5-cloro-11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahydro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacycloocta[de]naftaleno (22 mg, 0,049 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano (100 mg, 0,196 mmol), NaHCO₃ (12,3mg, 0,147 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (3,2 mg, 0,0049 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. Una vez completada, la mezcla se evaporó y se purifica por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH =20 :1) para dar el producto del título (23 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 802,4.

[0392] Etapa 2: 11-ciclopropil-5-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahydro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacycloocta[de]naftaleno



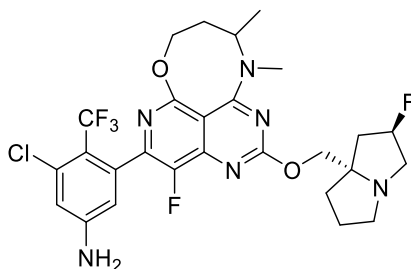
[0393] A una solución de 11-ciclopropil-4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahydro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacycloocta[de]naftaleno (23 mg, 0,029 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó CsF (22 mg, 0,145 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (12 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 646,3

[0394] Etapa 3: 4-(11-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahydro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacycloocta[de]naftalen-5-il)-5-etinil-

6-fluoronaftalen-2-ol

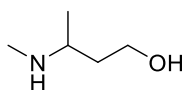
[0395] A una solución de 11-ciclopropil-5-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (12 mg, 0,019 mmol) en EtOAc (5 mL) se
5 agregó HCl (4 N, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a temperatura ambiente y pH se ajustó hasta 7 con Na₂CO₃, y la capa orgánica se concentró para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (5,6 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 - 9,70 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,34 - 5,24 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H),
10 4,19 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 1H), 3,19 - 3,03 (m, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,19 - 1,75 (m, 8H), 1,02 - 0,83 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 602,3.

[0396] **Ejemplo 6:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



15

[0397] Etapa 1: 3-(metilamino) butan-1-ol

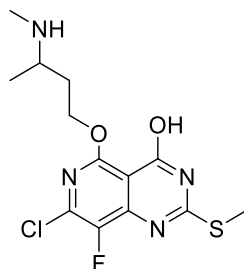


20

[0398] A una solución de (4-hidroxibutan-2-il) carbamato de terc-butilo (1890 mg, 10 mmol) en THF (25 mL) se agregó LiAlH₄ (650 mg, 17 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, decahidrato de sulfato sódico se agregó y se agita por 0,5 h. La mezcla resultante se filtró, y la fase orgánica se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (707 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 104,1.

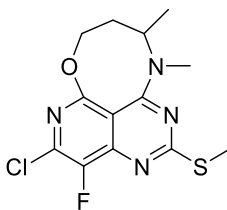
25

[0399] Etapa 2: 7-cloro-8-fluoro-5-(3-(metilamino)butoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



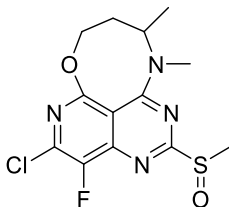
[0400] A una solución de 3-(metilamino) butan-1-ol (153 mg, 1,5 mmol) en THF (10 mL) se agregó hidruro de sodio (80 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-ol (279 mg, 1 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (134 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 347,1.

[0401] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-10,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



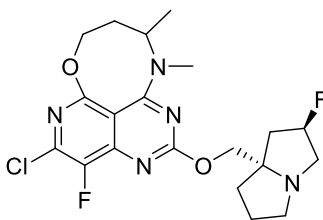
[0402] A una solución de 7-cloro-8-fluoro-5-(3-(metilamino)butoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (127 mg, 0,366 mmol) en 20 mL DMF se agregó N,N-Diisopropiletilamina (238 mg, 1,83 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (347 mg, 0,915 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Entonces, otro lote de N,N-diisopropiletilamina (708 mg, 5,49 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (3,47 g, 9,15 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :5) para dar el producto del título (92 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 329,1.

[0403] Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-10,11-dimetil-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0404] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-10,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (92 mg, 0,28 mmol) en DCM (10 mL) se agregó *m*-CPBA (53 mg, 0,31 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (92 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 345,1.

[0405] Etapa 5: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



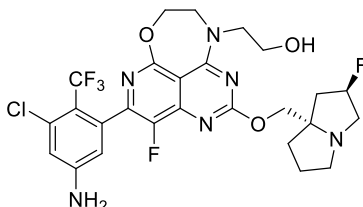
[0406] A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (127 mg, 0,8 mmol) en 10 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,5 mL, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces 5-cloro-4-fluoro-10,11-dimetil-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (92 mg, 0,267 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agita a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (27 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 440,1.

[0407] Etapa 6: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

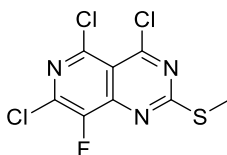
[0408] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (27 mg, 0,06 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil) anilina (77 mg, 0,24 mmol),

NaHCO₃ (15 mg, 0,18 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (4 mg, 0,006 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (4,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88 - 6,87 (m, 1H), 6,62 - 6,34 (m, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 4H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,52 - 3,33 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,46 - 1,90 (m, 8H), 1,49 - 1,39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599,2.

[0409]Ejemplo 7: 2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol

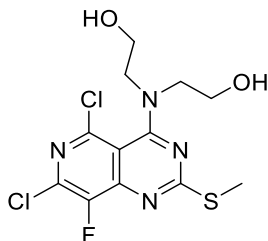


[0410] Etapa 1: 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina



[0411] A una solución de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (1,00 g, 3,57 mmol) en 15 mL acetonitrilo se agregó 0,5 mL de *N,N*-diisopropiletilamina y tricloruro de fosforilo (760 mg, 5,00 mmol). La reacción se agitó a 80°C por 16 hrs, y esto se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó para dar el producto del título (1,10 g, crudo) el cual no se purificó y se usa en la siguiente etapa.

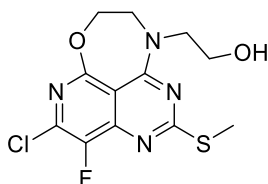
[0412] Etapa 2: 2,2'-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)azanodiil)bis(etan-1-ol)



[0413] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (crudo

500 mg, 1,69 mmol) en 15 mL de diclorometano se agregó 2,2'-azanodiilbis(etan-1-ol) (210 mg, 2,00 mmol) y 0,5 mL de *N,N*-diisopropiletilamina a -40°C. La reacción se agitó a -40°C por 4 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo (250 mg) no se purificó y se continua hasta la siguiente etapa. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 367,4.

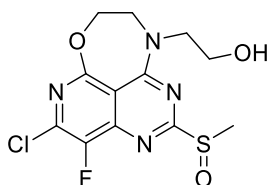
[0414] Etapa 3: 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol



[0415] A una solución de 2,2'-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)azanodiil)bis(etan-1-ol) (250 mg, 0,68 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se agregó hidruro de sodio (60 mg, 1,50 mmol, 60% p/p) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (130 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 331,2.

[0416] Etapa 4: 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10

[0417] -tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol

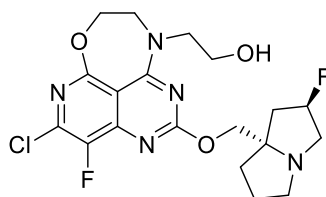


[0418] A una solución de 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol (130 mg, 0,39 mmol) en 5 mL de diclorometano se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (87 mg, 0,50 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 2 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo (120 mg) no se purificó y se continua hasta la siguiente etapa. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 347,0.

[0419] Etapa 5: 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)azanodiil)bis(etan-1-ol) (120 mg, 0,39 mmol) en 5 mL de diclorometano se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (87 mg, 0,50 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 2 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo (120 mg) no se purificó y se continua hasta la siguiente etapa. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 347,0.

[0420] metoxi)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-

1-ol



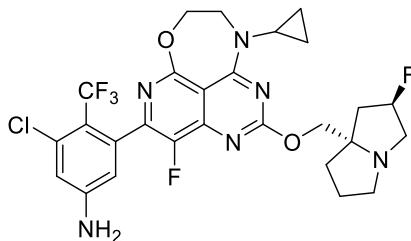
[0421] A una solución de 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9-dihidro-10H-7-oxa

[0422] -1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol (crudo 120 mg, 0,35 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano se agregó ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (160 mg, 1,00 mmol). Entonces se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 mmol/L en tetrahidrofurano, 1,0 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 h, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 442,0.

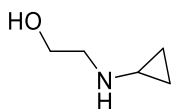
[0423] Etapa 6: 2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol

[0424] A una solución de 2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-10-il)etan-1-ol (20 mg, 0,05 mmol) en 2,5 mL de 1,4-dioxano y 0,5 mL de agua se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (33 mg, 0,10 mmol), dicloruro de 1,1'-bis (di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (6 mg, 0,01 mmol) y bicarbonato de sodio (13 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a 90°C por 6 hrs, y la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces esto se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar el compuesto del título (0,6 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86-6,85 (m, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,37-5,18 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,13-3,82 (m, 5H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,87-1,72 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 601,4.

[0425] Ejemplo 8: 3-cloro-5-(10-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

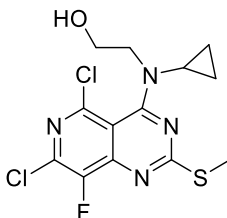


[0426] Etapa 1: 2-(ciclopropilamino)etan-1-ol



[0427] A una solución de 2-bromoetan-1-ol (1,24 g, 10,0 mmol) en 30 mL de etanol se agregó ciclopropanamina (1,72 g, 30,0 mmol). La reacción se agitó a 60°C por 16 hrs, y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, la cual se evaporó para dar el producto crudo (1,20 g) el cual no se purificó y se continua hasta la siguiente etapa.

[0428] Etapa 2: 2-(ciclopropil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-ol

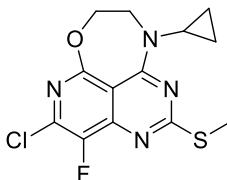


10

[0429] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (crudo 500 mg, 1,69 mmol) en 15 mL de diclorometano se agregó 2-(ciclopropilamino)etan-1-ol (crudo 300 mg, 2,97 mmol) y 0,5 mL de *N,N*-diisopropiletilamina a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto crudo se purificó por columna en gel de sílice para dar el producto del título (80 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 363,4.

15

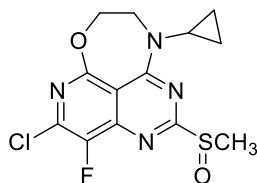
[0430] Etapa 3: 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



20

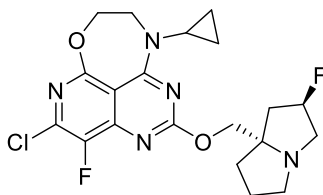
[0431] A una solución de 2-(ciclopropil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)amino)etan-1-ol (80 mg, 0,22 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se agregó hidruro de sodio (24 mg, 0,60 mmol, 60% p/p) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (50 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 327,3.

[0432] Etapa 4: 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



[0433] A una solución de 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (50 mg, 0,15 mmol) en 5 mL de diclorometano se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (31 mg, 0,20 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 2 hrs, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El producto crudo (50 mg) no se purificó y se continua hasta la siguiente etapa. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 349,2.

[0434] Etapa 5: 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



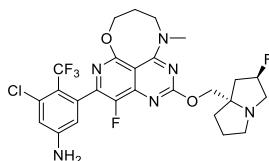
[0435] A una solución de 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (crudo 50 mg, 0,14 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano se agregó ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (80 mg, 0,50 mmol). Entonces bis(trimetilsilil)amida de litio (1 mmol/L en tetrahidrofurano, 0,5 mL) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 h, y la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por columna en gel de sílice para dar el compuesto del título (22 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 438,0.

[0436] Etapa 6: 3-cloro-5-(10-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

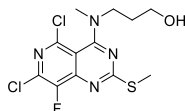
[0437] A una solución de 5-cloro-10-ciclopropil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-

[0438] -pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (22 mg, 0,05 mmol) en 2,5 mL de 1,4-dioxano y 0,5 mL de agua se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (33 mg, 0,10 mmol), dicloruro de 1,1'-bis (di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (6 mg, 0,01 mmol) y bicarbonato de sodio (13 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a 90°C por 6 hrs, y la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Entonces esto se diluyó con diclorometano y agua y la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar el compuesto del título (0,7 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86-6,84 (m, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,37-5,20 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,80-0,74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 597,5.

[0439] Ejemplo 9: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

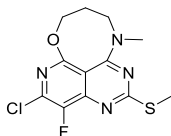


[0440] Etapa 1: 3-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metilamino)propan-1-ol



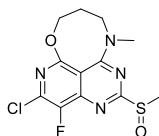
[0441] A una solución agitada de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (1,0 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIEA (387 mg, 3,0 mmol) y 3-(metilamino)propan-1-ol (89 mg, 1,0 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó por 30 mins a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 4:1 hasta 1:2) para proporcionar el producto deseado (213 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 351,1.

[0442] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



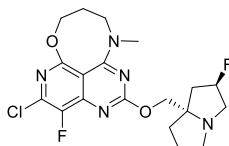
[0443] A una solución agitada de 3-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol (213 mg, 0,61 mmol) en THF (6 mL) se agregó NaH (48 mg, 1,2 mmol, 60%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. La reacción se apagó con H₂O, entonces se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 10:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto (186 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 315,3.

[0444] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0445] A una solución agitada de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (120 mg, 0,38 mmol) en DCM (6 mL) se agregó m-CPBA (93 mg, 0,46 mmol, 85%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 10 min. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se seca sobre anhidro Na₂SO₄, se concentra in vacuo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 331,1.

[0446] Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



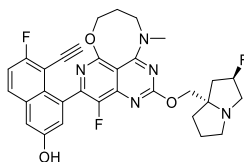
[0447] A una solución agitada de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (0,38 mmol) y ((2*R*,7*aS*)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol (120 mg, 0,76 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiHMDS (0,76 mL, 0,76 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con NH₄Cl sat. ac., entonces se extrae con EtOAc. La
5 residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (125 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 426,2.

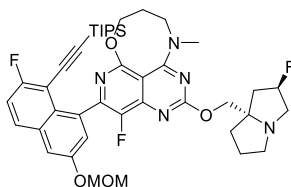
[0448] Etapa 5: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

10 **[0449]** A una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (25 mg, 0,06 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (43 mg, 0,12 mmol, 89%), Pd(dtbpf)Cl₂ (7,8 mg, 0,012 mmol) y NaHCO₃ (15 mg, 0,18 mmol) se agregó dioxano (2,0 mL) y H₂O (0,4 mL). La mezcla de reacción se
15 agitó a 90°C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1), entonces prep-HPLC para dar el producto del título (6,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,87 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,42 - 5,24 (m, 1H), 4,52 - 4,21 (m, 4H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,43 - 1,85 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 585,4.

20 **[0450] Ejemplo 10:** 5-etinil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)naftalen-2-ol

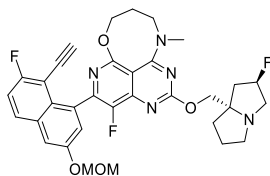


[0451] Etapa 1: 4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-
25 il)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



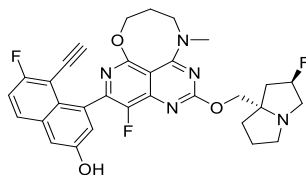
[0452] A una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[*de*]naftaleno (50 mg, 0,12 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etnil)triisopropilsilano (123 mg, 0,24 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (15,6 mg, 0,024 mmol) y NaHCO₃ (30 mg, 0,36 mmol) se agregó dioxano (5,0 mL) y H₂O (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 10:1) para dar el producto del título (75 mg). MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 776,5.

[0453] Etapa 2: 5-(8-etnil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[*de*]naftaleno



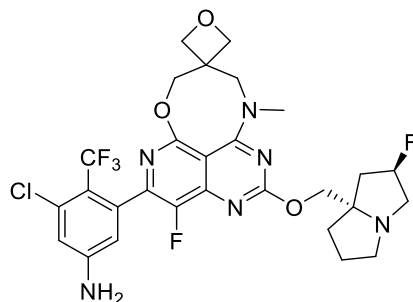
[0454] A una solución agitada de 4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-il)-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[*de*]naftaleno (75 mg, 0,10 mmol) en DMF (3 mL) se agregó CsF (152 mg, 1,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 2 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O, entonces se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre anhidro Na₂SO₄, y se concentra in vacuo. El crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 620,3.

[0455] Etapa 3: 5-etnil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[*de*]naftalen-5-il)naftalen-2-ol



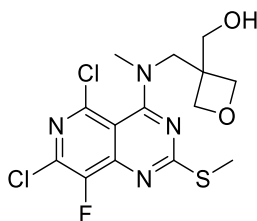
[0456] A una solución agitada de 5-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-8,9,10,11-tetrahydro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (0,10 mmol) en DCM (5,0 mL) se
 5 agregó HCl 4N (en dioxano) (1,0 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se hace básica con DIEA, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 10:1), entonces Prep-HPLC para proporcionar el producto (19,7 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 5,55 - 5,32 (m, 1H), 4,58 - 4,35 (m, 4H), 3,83 - 3,50 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 2,60 - 1,97 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 576,8.

[0457] Ejemplo 11: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



15

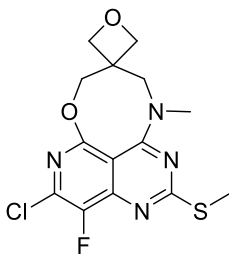
[0458] Etapa 1: (3-(((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metilamino)metil)oxetan-3-il)metanol



[0459] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (0,85 g, 2,9 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1,1g, 0,85 mmol) y (3-

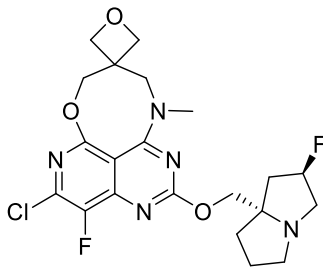
((metilamino)metil)oxetan-3-il)metanol (374 mg, 2,9 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc =2 :1) para dar el producto del título (600 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 393,3.

[0460] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno



[0461] A una solución de (3-(((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)metil)oxetan-3-il)metanol (600 mg, 1,5mmol) en THF (25 mL) se agregó LiHMDS (1 N en THF) (1,5 mL, 1,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :1) para dar el producto del título (450 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357,1.

[0462] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno



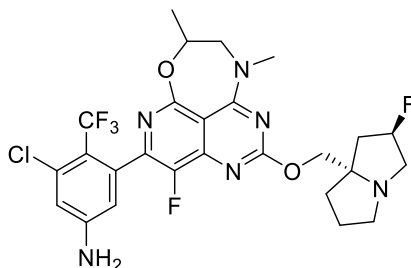
[0463] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno (450 mg, 1,26 mmol) en DCM (20 mL) se agregó m-CPBA (231 mg, 1,51 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h como solución 1. Entre tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (602 mg, 3,79 mmol) en 20 mL THF se agregó

LiHMDS (1 N en THF, 2,5 mL, 2,5 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como solución 2. Entonces la solución 2 se agregó una solución 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (180 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 468,2.

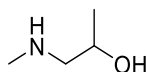
[0464] Etapa 4: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0465] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno (60mg, 0,128 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (82 mg, 0,256 mmol), NaHCO₃ (2,5 mg, 0,256 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (16,6 mg, 0,0256 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (4,43 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,96 - 6,81 (m, 1H), 6,55 - 6,40 (m, 1H), 5,48 - 5,26 (m, 1H), 4,74 - 4,56 (m, 5H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,45 - 3,32 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,41 - 1,88 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 327,2.

[0466] Ejemplo 12: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,10-dimetil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

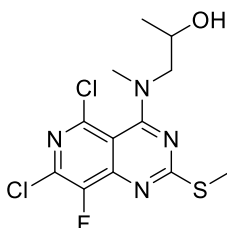


[0467] Etapa 1: 1-(metilamino) propan-2-ol



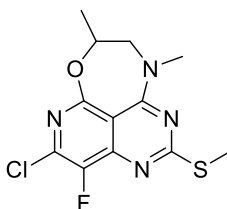
[0468] A una solución de (2-hidroxipropil) (metil)carbamato de terc-butilo (440 mg, 2,33 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó para dar el producto del título (300 mg, crudo). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 90,1.

5 **[0469]** Etapa 2: 1-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil)amino) propan-2-ol



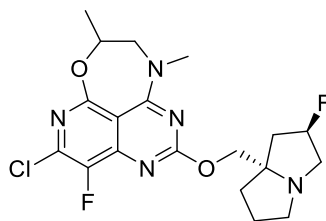
10 **[0470]** A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (339 mg, 1,17 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (350 mg, 2,91 mmol) y 1-(metilamino) propan-2-ol (150 mg, 1,17 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto del título (160 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 351,1.

15 **[0471]** Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-8,10-dimetil-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno



20 **[0472]** A una solución de 1-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil)amino) propan-2-ol (160 mg, 0,46 mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (37 mg, 0,92 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto del título (63 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315,1.

[0473] Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-8,10-dimetil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno

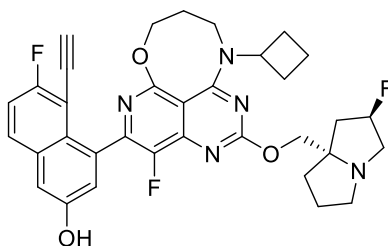


[0474] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-8,10-dimetil-2-(metiltio)-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (63 mg, 0,2 mmol) en DCM (20 mL) se agregó m-CPBA (34,5 mg, 0,2 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h como solución 1. Entre
 5 tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (95,4 mg, 0,6 mmol) en 20 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,4 mL, 0,4 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como la solución 2. Entonces la solución 2 se agregó una solución 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó.
 10 El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (80 mg, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 426,1.

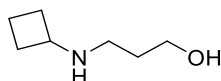
[0475] Etapa 5: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,10-dimetil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0476] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-8,10-dimetil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftaleno (42,5 mg, 0,1 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (80 mg, 0,25 mmol), NaHCO₃ (25,2 mg, 0,3 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (6,5 mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3
 20 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (5,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,93 - 6,91 (m, 1H), 6,58 - 6,46 (m, 1H), 5,47 - 5,28 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,46 - 1,94 (m, 6H), 1,60 - 1,52 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺
 25 585,2.

[0477] Ejemplo 13: 4-(11-ciclobutil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol

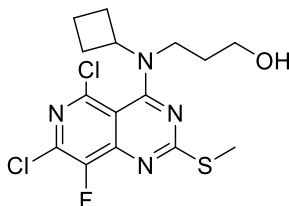


[0478] Etapa 1: 3-(ciclobutilamino) propan-1-ol



[0479] La ciclobutanamina (710 mg, 10 mmol) se mezcló con 3-bromopropan-1-ol (278 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (500 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 130,1.

[0480] Etapa 2: 3-(ciclobutil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) amino) propan-1-ol

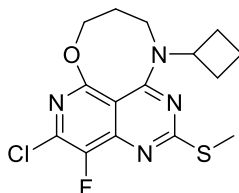


10

[0481] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (330 mg, 1,11 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DIPEA (358 mg, 2,78 mmol) y 3-(ciclobutilamino) propan-1-ol (258 mg, 1 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc =1 :1) para dar el producto del título (230 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 390,1.

15

[0482] Etapa 3: 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

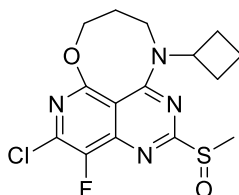


20

[0483] A una solución de 3-(ciclobutil(5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d]

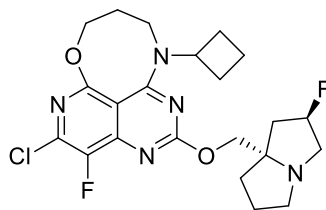
pirimidin-4-il) amino) propan-1-ol (350 mg, 0,9 mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (72 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se apagó con 2 gotas de agua helada y la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=3 :1) para dar el producto del título (280 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 355,1.

[0484] Etapa 4: 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0485] A una solución de 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (280 mg, 0,79 mmol) en DCM (20 mL) se agregó *m*-CPBA (163,5 mg, 0,95 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (330 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 371,1

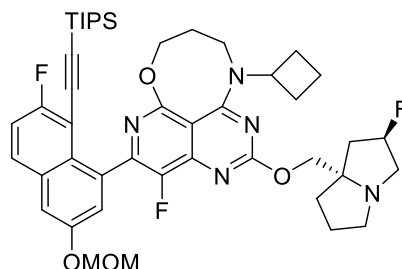
[0486] Etapa 5: 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0487] A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (167 mg, 1,05 mmol) en 20 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, una solución de 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (130 mg, 0,35 mmol) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (78 mg crudo). MS (ESI,

m/e) [M+H]⁺ 466,1.

[0488] Etapa 6: 11-ciclobutil-4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-
((triisopropilsilil)etnil) naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-
il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

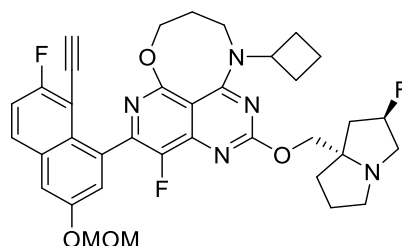


5

[0489] A una solución de 5-cloro-11-ciclobutil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-
1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-
tetraazacicloocta[de]naftaleno (48 mg, 0,1 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó ((2-
fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-

10 il)etnil)triisopropilsilano (205 mg, 0,4 mmol), NaHCO₃ (25 mg, 0,3 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (6,5
mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. Una vez
completada, la mezcla se evaporó y se purifica por cromatografía de columna en sílice (DCM :
MeOH =20 :1) para dar el producto del título (67 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 816,4.

[0490] Etapa 7: 11-ciclobutil-5-(8-etnil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4-fluoro-
15 2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-
1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



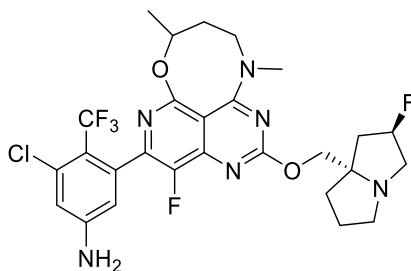
[0491] A una solución de 11-ciclobutil-4-fluoro-5-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-
((triisopropilsilil)etnil) naftalen-1-il)-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-
20 il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (67 mg, 0,082
mmol) en DMF (2 mL) se agregó CsF (62 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. Una vez
completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20
mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto

del título (66 mg crudo). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 660,3.

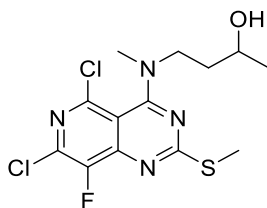
[0492] Etapa 7: 4-(11-ciclobutil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol

5 **[0493]** A una solución de 11-ciclobutil-5-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (33 mg, 0,05 mmol) en EtOAc (5 mL) se agregó HCl (4 N, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a temperatura ambiente y pH se ajustó hasta 7 con Na_2CO_3 , y la capa orgánica se concentró para dar un
10 residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (5,2 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 5,63 - 5,42 (m, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,71 - 4,44 (m, 4H), 4,02 - 3,40 (m, 7H), 2,73 - 1,83 (m, 14H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 616,3.

15 **[0494] Ejemplo 14:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



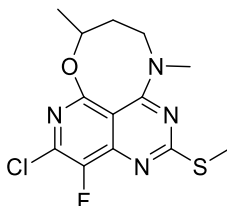
[0495] Etapa 1: 4-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metilamino)butan-2-ol



20 **[0496]** A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (0,85 g, 2,9 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1,1g, 0,85 mmol) y 4-(metilamino)butan-2-ol (346 mg, 2,9 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El

residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc =2 :1) para dar el producto del título (450 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 365,2.

[0497] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-8,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



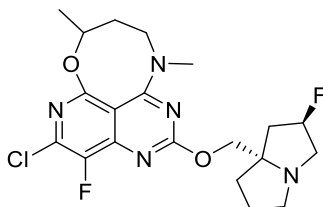
5

[0498] A una solución de 4-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino)butan-2-ol (450 mg, 1,23mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (60% en aceite, 49,5 mg, 1,23 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :1) para dar el producto del título (100 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 329,1.

10

[0499] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

[0500]



15

[0501] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-8,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (20 mL) se agregó m-CPBA (56 mg, 0,36 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h como solución 1. Entretanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (145 mg, 0,9 mmol) en 20 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como la solución 2. Entonces, la solución 2 se agregó una solución 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (40 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 440,2.

20

25

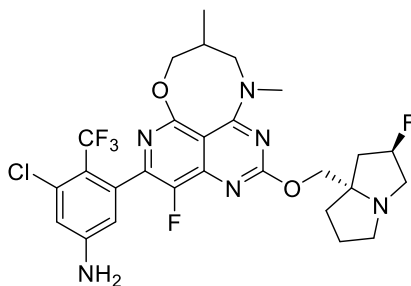
[0502] Etapa 4: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-

il)metoxi)-8,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

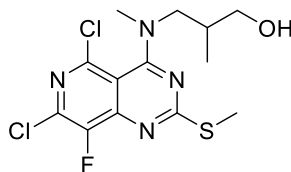
[0503] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-

5 tetraazacicloocta[de]naftaleno (40mg, 0,09 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (43,8 mg, 0,136 mmol), NaHCO₃ (15,3 mg, 0,18 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (5,9mg, 0,009 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un
10 residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (1,58 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,62 - 6,37 (m, 1H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,43 - 4,23 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,42 - 1,84 (m, 8H), 1,48 - 1,42 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599,2.

[0504] Ejemplo 15: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-9,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11 tetraazacicloocta[de]
15 naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



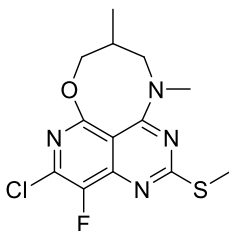
[0505] Etapa 1: 3-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metilamino)-2-metilpropan-1-ol



[0506] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (1000 mg, 3,3 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1300 mg, 9,9 mmol) y 2-metil-3-(metilamino) propan-1-ol (340 mg, 3,3 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró

para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc =1 :1) para dar el producto del título (610 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 365,1.

[0507] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-9,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

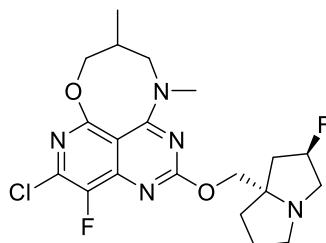


5

[0508] A una solución de 3-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil)amino)-2-metilpropan-1-ol (585 mg, 1,6 mmol) en THF (25 mL) se agregó NaH (128 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :2) para dar el producto del título (486 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329,1.

10

[0509] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-9,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0510] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-9,11-dimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (486 mg, 1,48 mmol) en DCM (20 mL) se agregó m-CPBA (255 mg, 1,48 mmol) a t.a., y la mezcla se agitó a t.a. por 1h como solución 1. Entre tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (706 mg, 4,44 mmol) en 20 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 3 mL, 3 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como la solución 2. Entonces la solución 2 se agregó una solución 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (417 mg, crudo). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 439,1.

15

20

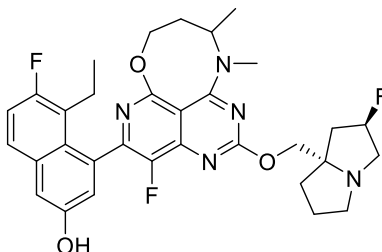
[0511] Etapa 4: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-

il) metoxi)-9,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

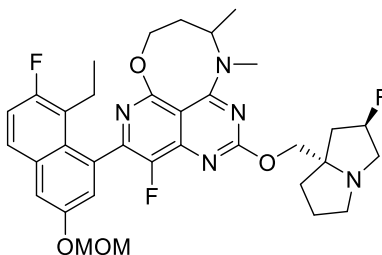
[0512] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)

5 metoxi)-9,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (50 mg, 0,11 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil) anilina (85 mg, 0,275 mmol), NaHCO₃ (28 mg, 0,33 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (7 mg, 0,011 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (1,66 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 5,43 - 5,26 (m, 1H), 4,43 - 4,21 (m, 4H), 3,58 - 3,32 (m, 8H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,43 - 1,91 (m, 7H), 1,25 - 1,17 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599,2.

[0513] Ejemplo 16: 5-etil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)naftalen-2-ol



[0514] Etapa 1: 5-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0515] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-

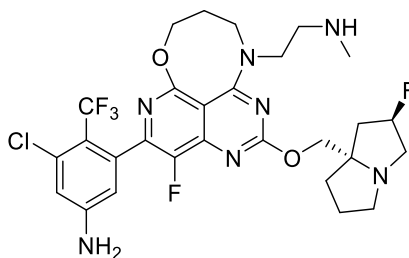
tetraazacicloocta[de]naftaleno (48 mg, 0,11 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 2-(8-
etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (79 mg, 0,22
mmol), NaHCO₃ (28 mg, 0,33 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (7 mg, 0,011 mmol) a temperatura
ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró
y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto del título
(36 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 638,2.

[0516] Etapa 2: 5-etil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-
7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-
tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)naftalen-2-ol

[0517] A una solución de 5-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4-fluoro-2-
(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-
7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (36 mg, 0,056 mmol) en EtOAc (4 mL) se
agregó HCl (4N en dioxano, 1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a t.a. por 2
hrs. La mezcla resultante se concentró a temperatura ambiente y pH se ajustó hasta 7 con
Na₂CO₃, y la capa orgánica se concentró para dar un residuo el cual se purificó además por
Prep-HPLC para dar el producto del título (8,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66 - 7,63
(m, 1H), 7,30 - 6,96 (m, 3H), 5,47 - 5,28 (m, 1H), 4,58 - 4,00 (m, 5H), 3,61 - 3,35 (m, 3H), 3,32
- 3,28 (m, 3H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 2,61 - 1,96 (m, 8H), 1,48 - 1,42 (m, 3H), 0,91 - 0,85 (m,
3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 594,3.

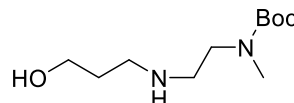
[0518] Ejemplo 17: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-
7a(5H)-il)metoxi)-11-(2-(metilamino)etil)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-
tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0519]



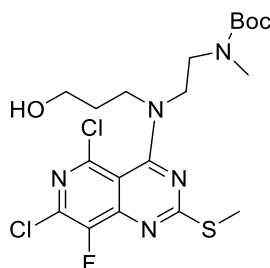
[0520] Etapa 1: (2-((3-hidroxipropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

[0521]



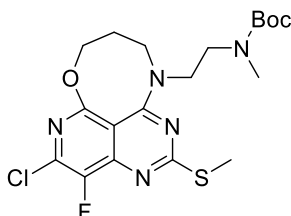
[0522] La solución de 3-bromopropan-1-ol (2,1 g, 10 mmol) en (2-aminoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (3 mL) se agitó a 40°C por 15 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación (4,3 g, crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 233,5.

[0523] Etapa 2: (2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(3-hidroxipropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



[0524] La mezcla de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidina (2,1 g, 7,17 mmol), (2-((3-hidroxipropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (3,9 g, 21,5 mmol) y DIPEA (4,6 g, 36 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 25°C por 2 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), y se lava con agua (15 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el filtrado se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por gel de sílice (PE : EtOAc=1 :4) para dar el producto del título (800 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 494,5.

[0525] Etapa 3: (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



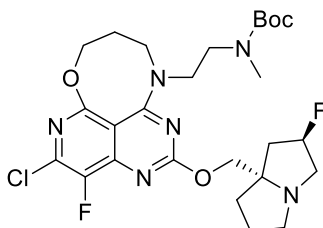
[0526]

[0527] A una solución de (2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(3-hidroxipropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (494 mg, 1,0 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiHMDS (2 mL, 2 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (PE : EtOAc=1 :1) para dar el producto del título (380 mg).

MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 458,4.

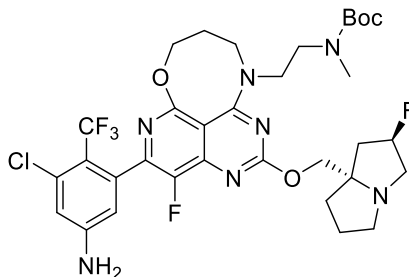
[0528] Etapa 4: (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

5 **[0529]**



[0530] Una mezcla de (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (535 mg, 1,17 mmol), y m-CPBA (404 mg, 2,34 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25°C por 1 h para dar la mezcla 1. Entre tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (80 mg, 0,5 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiHMDS (0,5 mL, 0,5 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 0,5 h para dar la mezcla 2. Entonces, a la mezcla 2 se agregó la mezcla 1 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Después de completar. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por Prep-TLC (PE : EtOAc=1 :10) para dar el producto del título (98 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 569,5.

[0531] Etapa 5: (2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



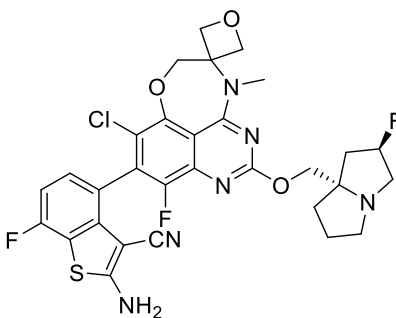
[0532] Una mezcla de (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (85 mg, 0,15 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (145 mg, 0,45 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (10 mg, 0,015 mmol), y NaHCO₃ (38 mg, 0,45 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80°C por 2 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró, la cual se purificó por prep-TLC (EtOAc: MeOH = 10 : 1) para dar el producto del título (90 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 728,5.

[0533] Etapa 6: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-(2-(metilamino)etil)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0534] A una solución de (2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,11 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el producto del título (17,0 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,55-4,23 (m, 5H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,45 - 1,93 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 628,3.

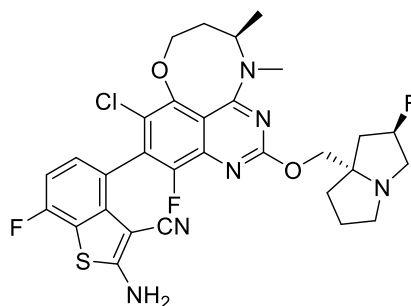
[0535] Ejemplo 18: 2-amino-4-(8'-cloro-10'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4'-metil-4'H,6'H-espiro[oxetan-3,5'-[1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin]-9'-il)-7-fluorobenzo[b]tiofen-3-carbonitrilo



[0536] El **Ejemplo 18** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 1** por el reemplazo de 7-bromo-4-cloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina y 3-(metilamino)propan-1-ol con 7-bromo-4,6-dicloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina y (3-(metilamino)oxetan-3-il)metanol para dar el producto del título (0,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,39-5,28 (m, 1H), 5,05-4,97

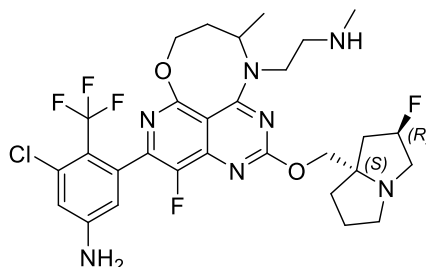
(m, 1H), 4,97-4,82 (m, 3H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,20-3,98 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 643,3.

5 **[0537]Ejemplo 19:** 2-amino-4-((R)-9-cloro-11-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin-10-il)-7-fluorobenzo[b]tiofen-3-carbonitrilo

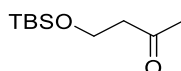


10 **[0538]**El **Ejemplo 19** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 1** por el reemplazo de 7-bromo-4-cloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina y 3-(metilamino)propan-1-ol con 7-bromo-4,6-dicloro-5,8-difluoro-2-(metiltio)quinazolina y (R)-3-(metilamino)butan-1-ol para dar el producto del título (5,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 2H), 7,35-7,05 (m, 2H), 5,42-5,20 (m, 1H), 4,49-4,17 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 5H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 4H), 2,05-1,71 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 629,4.

15 **[0539]Ejemplo 20:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-11-(2-(metilamino)etil)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



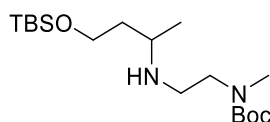
[0540] Etapa 1: 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ona



[0541] A una solución de 4-hidroxibutan-2-ona (5 g, 56,82 mmol), DIPEA (20 mL,

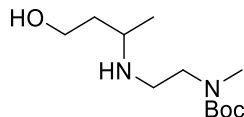
113,64 mmol) y DMAP (685 mg, 5,62 mmol) en diclorometano (200 mL) se agregó TBSOTf (16,5 g, 62,49 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Entonces esto se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (Éter de petróleo : EtOAc = 5:1) para dar el compuesto del título (9,1 g). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 203,5.

[0542] Etapa 2: (2-((4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



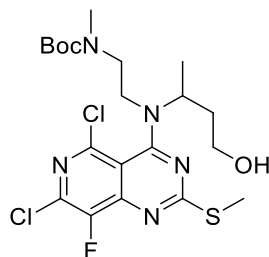
[0543] A una solución de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-ona (1 g, 4,95 mmol) y (2-aminoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (861 mg, 4,95 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 5,94 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a ta por 2 hrs. El solvente se evaporó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (320 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 361,5.

[0544] Etapa 3: (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



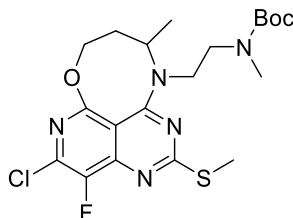
[0545] A una solución de (2-((4-((terc-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,83 mmol) en THF (20 mL) se agregó TBAF (0,92 mL, 0,92 mmol, 1M THF solution) a t.a. La mezcla se agitó a ta durante la noche. El solvente se evaporó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 10:1) para dar el producto crudo (150 mg contain TBAF). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 247,5.

[0546] Etapa 4: (2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)(4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



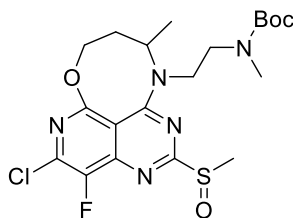
[0547] A una solución agitada de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidina (1,78 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIEA (689 mg, 5,34 mmol) y (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (440 mg, 1,78 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó por 30 mins a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (Éter de petróleo : EtOAc = 4:1 hasta 1:2) para proporcionar el producto deseado (262 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 508,5.

[0548] Etapa 5: (2-(5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metiltio)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



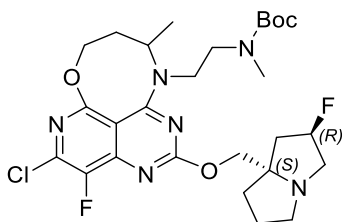
[0549] A una solución agitada de (2-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)(4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (262 mg, 0,52 mmol) en THF (10 mL) se agregó NaH (31 mg, 0,77 mmol, 60%) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se apagó con H₂O, entonces se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 10:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto (162 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 472,5.

[0550] Etapa 6: (2-(5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



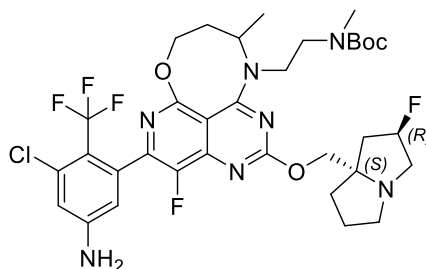
[0551] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (162 mg, 0,34 mmol) en DCM (6 mL) se agregó m-CPBA (84 mg, 0,41 mmol, 85%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 10 min. La reacción se apagó con solución acuosa Na₂S₂O₃ saturada, entonces se extrae con DCM. La
5 capa orgánica se lavó con solución acuosa NaHCO₃ saturada y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 488,5.

[0552] Etapa 7: (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-
10 il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



[0553] A una solución de (2-(5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metilsulfinilo)-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,34 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (108 mg, 0,68 mmol) en
15 THF (6 mL) se agregó LiHMDS (0,68 mL, 0,68 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con solución acuosa NH₄Cl saturada, entonces se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (63 mg). MS (ESI,
20 m/e) [M+H]⁺ 583,5.

[0554] Etapa 8: (2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

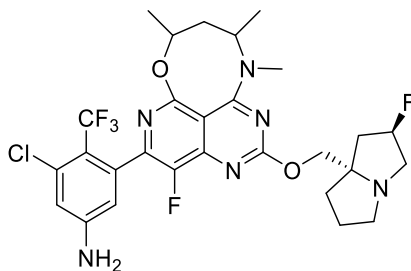


[0555] A una mezcla de (2-(5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil) (metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,10 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (64 mg, 0,2 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (7,8 mg, 0,012 mmol) y NaHCO₃ (15 mg, 0,18 mmol) se agregó dioxano (2,0 mL) y H₂O (0,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1), entonces prep-HPLC para dar el producto del título (30 mg).

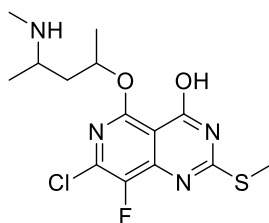
[0556] Etapa 9: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-11-(2-(metilamino)etil)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0557] A una mezcla de (2-(5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-9,10-dihidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-11(8H)-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,04 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por prep-HPLC para dar el formiato del producto del título (4 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,59-6,35 (m, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,52-4,11 (m, 6H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 5H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,31-1,98 (m, 8H), 1,51-1,44 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 642,5.

[0558] Ejemplo 21: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,10,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



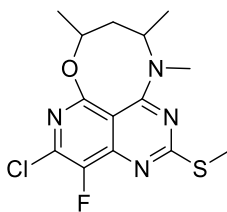
[0559] Etapa 1: 7-cloro-8-fluoro-5-((4-(metilamino)pentan-2-il)oxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



5 **[0560]** A una solución de 4-(metilamino)pentan-2-ol (234 mg, 2 mmol) en THF (10 mL) se agregó hidruro de sodio (80 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol) se agregó a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (260 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 361,1.

10

[0561] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-8,10,11-trimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno

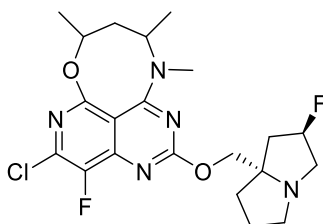


15 **[0562]** A una solución de 7-cloro-8-fluoro-5-((4-(metilamino)pentan-2-il)oxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (260 mg, 0,72 mmol) en 20 mL N,N-dimetilformamida se agregó N,N-diisopropiletilamina (278,7 mg, 2,16 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (547,2 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Entonces, más de N,N-diisopropiletilamina

20 (278,7 mg, 2,16 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

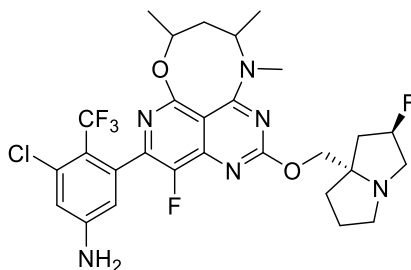
tetrametiluronio (547,2mg, 1,44 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Entonces, la mezcla se diluyó con agua, se extrae con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc = 1 : 5) para dar el producto del título (70 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 343,1.

[0563] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,10,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno



[0564] A una solución de 5-cloro-4-fluoro-8,10,11-trimetil-2-(metiltio)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (70 mg 0,205mmol) en 10 mL de diclorometano se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (42,4 mg 0,246mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 2 horas como la mezcla 1. Entre tanto, LiHMDS (1 N en THF, 0,4 mL) se agregó a ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (97,6 mg 0,614mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 2 horas como la mezcla 2. Entonces, la mezcla 2 se agregó a la mezcla 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Entonces esto se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 : 1) para dar el producto del título (87 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 454,2.

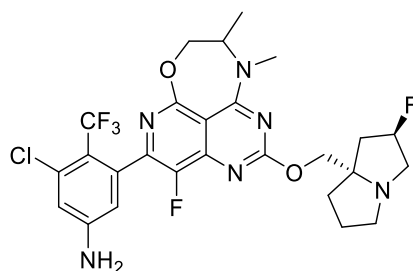
[0565] Etapa 4: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,10,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0566] A una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-

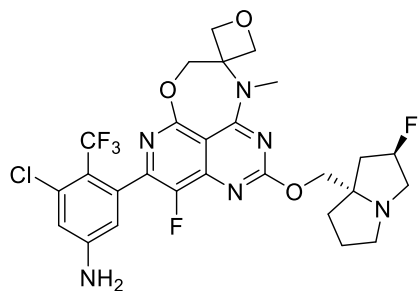
7a(5H-il)metoxi)-8,10,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftaleno (87 mg, 0,192 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (124 mg, 0,384 mmol), NaHCO₃ (48,4 mg, 0,576 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (25 mg, 0,0384 mmol) se agregó dioxano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (1,6 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,95 - 6,80 (m, 1H), 6,63 - 6,39 (m, 1H), 6,36 - 6,27 (m, 2H), 5,39 - 5,21 (m, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 5H), 3,02 - 3,01 (m, 1H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 4H), 1,86 - 1,69 (m, 4H), 1,43 - 1,37 (m, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613,2.

[0567]Ejemplo 22: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H-il)metoxi)-9,10-dimetil-9,10-dihidro-8H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaciclohepta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

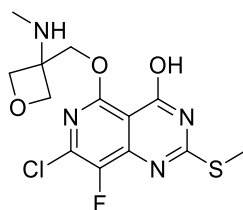


[0568]El Ejemplo 22 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 15** por el reemplazo de 2-metil-3-(metilamino) propan-1-ol con 2-(metilamino)propan-1-ol para dar el producto del título (4 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 1 H), 6,54-6,40 (m, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 5,36-5,20 (m, 1 H), 4,55-4,40 (m, 2 H), 4,13-3,99 (m, 3 H), 3,33-3,29 (m, 2 H), 3,14-3,01 (m, 3 H), 2,85-2,76 (m, 1 H), 2,14-1,96 (m, 3 H), 1,88-1,76 (m, 3 H), 1,32-1,22 (m, 4 H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 585,4.

[0569]Ejemplo 23: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H-il)metoxi)-10-metil-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

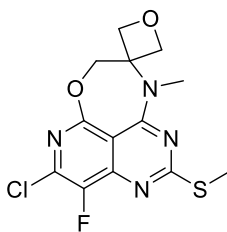


[0570] Etapa 1: 7-cloro-8-fluoro-5-((3-(metilamino) oxetan-3-il) metoxi)-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-ol



5 **[0571]** A una solución de (3-(metilamino) oxetan-3-il) metanol (412 mg, 4 mmol) en THF (20 mL) se agregó hidruro de sodio (100 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Entonces, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-ol (558 mg, 2 mmol) en THF (20 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla
10 de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (826 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 361,1.

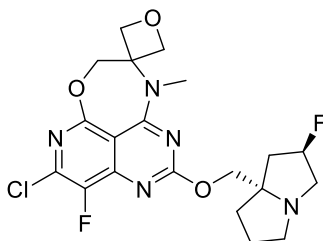
[0572] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metiltio)-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno



15 **[0573]** A una solución de 7-cloro-8-fluoro-5-((3-(metilamino) oxetan-3-il) metoxi)-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-ol (390 mg, 1,08 mmol) en 30 mL N,N-dimetilformamida se agregó N,N-diisopropiletilamina (774 mg, 6 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1100 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a
20 temperatura ambiente por 1 h. Entonces esto se diluyó con agua, se extrae con EtOAc, la

capa orgánica se combinó, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :5) para dar el producto del título (457 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 343,1.

5 **[0574]** Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10-metil-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno



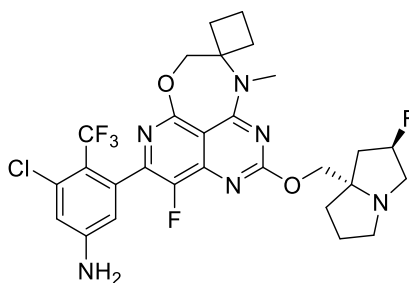
10 **[0575]** A una solución de 5-cloro-4-fluoro-10-metil-2-(metiltio)-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (15 mL) se agregó m-CPBA (99,7 mg, 0,58 mmol) a t.a., la mezcla se agitó a ta por 1 h como la mezcla 1. Entre tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (277 mg, 1,74 mmol) en 15 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 1,16 mL, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como la mezcla 2. Entonces, la mezcla 2 se agregó a la
15 mezcla 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (145 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 454,2.

20 **[0576]** Etapa 4: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10-metil-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

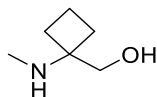
25 **[0577]** A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10-metil-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,3'-oxetan]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-pentaeno (55 mg, 0,12 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil) anilina (77 mg, 0,24 mmol), NaHCO₃ (30 mg, 0,35 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (7,8 mg, 0,012 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y

se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (5,29 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 5,13 - 5,11 (m, 2H), 4,93 - 4,90 (m, 2H), 4,74 - 4,69 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,44 - 1,89 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613,2.

[0578]Ejemplo 24: 3-cloro-5-(4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-4-(trifluorometil)anilina

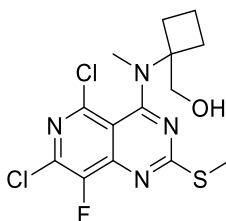


[0579] Etapa 1: (1-(metilamino) ciclobutil) metanol



[0580] A una solución de ácido 1-((terc-butoxicarbonil) amino) ciclobutan-1-carboxílico (1,5 g, 6,98 mmol) en THF (25 mL) se agregó LiAlH₄ (663 mg, 17,48 mmol) a 0°C, la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, decahidrato de sulfato sódico se agregó y se agita por 0,5 h. La mezcla resultante se filtró, y la fase orgánica se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (721 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 130,1.

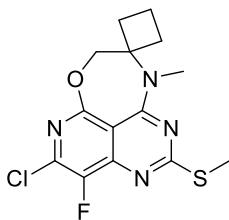
[0581] Etapa 2: (1-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil amino) ciclobutil) metanol



[0582] A una solución de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidina (1540 mg, 2,6 mmol) en DCM (25 mL) se agregó DIPEA (671 mg, 5,2 mmol) y (1-(metilamino)

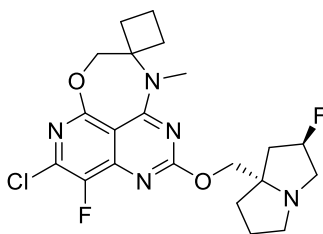
ciclobutil) metanol (300 mg, 2,6 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 1 hora. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (PE : EtOAc =1 :1) para dar el producto del título (498 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 377,1.

5 **[0583]** Etapa 3: 5'-cloro-4'-fluoro-10'-metil-2'-(metiltio)-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



10 **[0584]** A una solución de (1-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-il) (metil) amino) ciclobutil) metanol (498 mg, 1,32 mmol) en THF (25 mL) se agregó LiHMDS (1,7 mL, 1,7 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. Una vez completada, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (PE : EtOAc=1 :2) para dar el producto del título (97 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 341,1.

15 **[0585]** Etapa 4: 5'-cloro-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



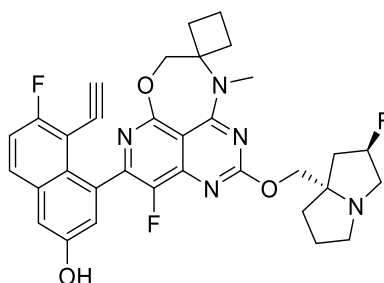
20 **[0586]** A una solución de 5'-cloro-4'-fluoro-10'-metil-2'-(metiltio)-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (97 mg, 0,285 mmol) en DCM (10 mL) se agregó m-cpba (49 mg, 0,285 mmol) a ta, la mezcla se agitó a t.a. por 1 h como la mezcla 1. Entre tanto, a una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metanol (136 mg, 0,855mmol) en 10 mL THF se agregó LiHMDS (1 N en THF, 0,6 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora como la mezcla 2. Entonces la mezcla 2 se agregó a la mezcla 1 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas.

Después de completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (75 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 452,2.

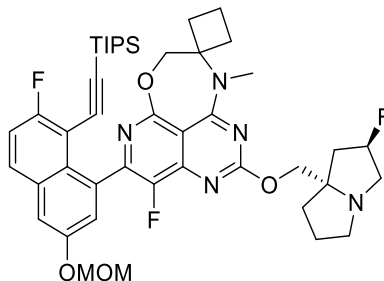
[0587] Etapa 5: 3-cloro-5-(4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0588] A una solución de 5'-cloro-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (45 mg, 0,1 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (80 mg, 0,25 mmol), NaHCO₃ (25 mg, 0,3 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (9 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 4,71 - 4,59 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,59 - 3,39 (m, 6H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,76 -2,65 (m, 2H), 2,50 - 1,93 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 611,2.

[0589] Ejemplo 25: 5-etil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta [de]naftalen-5-il) naftalen-2-ol

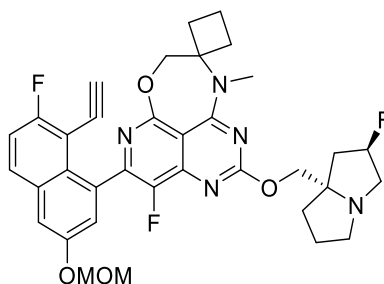


[0590] Etapa 1: 4'-fluoro-5'-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



[0591] A una solución de 5'-cloro-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (30 mg, 0,067 mmol) en dioxano/H₂O (10/2 mL) se agregó ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etnil)triisopropilsilano (86 mg, 0,17 mmol), NaHCO₃ (17 mg, 0,2 mmol) y Pd(dtbpf)Cl₂ (5 mg, 0,007 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 95°C por 3 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto del título (25 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 802,4.

[0592] Etapa 2: 5'-(8-etnil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



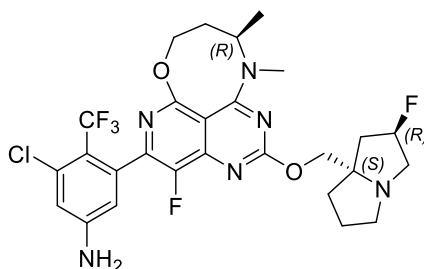
[0593] A una solución de 4'-fluoro-5'-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-il)-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (25 mg, 0,03 mmol) en DMF (4mL) se agregó CsF (23 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL *3), y la capa orgánica combinada se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (30 mg)

crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 646,3.

[0594] Etapa 3: 5-etil-6-fluoro-4-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta [de]naftalen-5-il) naftalen-2-ol

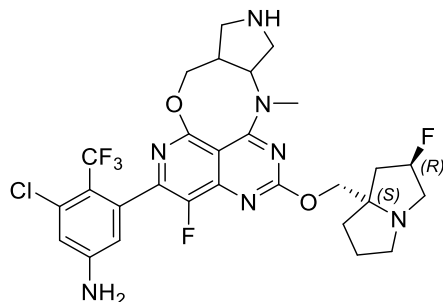
5 **[0595]** A una solución de 5'-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi) naftalen-1-il)-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-10'-metil-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (30 mg, 0,046 mmol) in DCM(2 mL) se agregó HCl (4N en dioxano, 1 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a t.a. por 2 hrs. La mezcla resultante se concentró a temperatura ambiente y pH se ajustó hasta 7 con Na₂CO₃, y la capa orgánica se concentró para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar el producto del título (7,9 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 7H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,49 - 1,96 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 602,3.

15 **[0596] Ejemplo 26:** 3-cloro-5-((R)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10,11-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

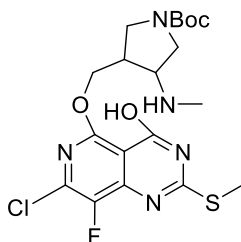


20 **[0597]** El **Ejemplo 26** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 6** por el reemplazo de 3-(metilamino) butan-1-ol con (R)-3-(metilamino) butan-1-ol para dar el producto del título (6,4 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,68 - 6,30 (m, 1H), 5,45 - 5,27 (m, 1H), 4,53 - 4,22 (m, 4H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,46 - 1,90 (m, 8H), 1,49 - 1,39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599,2.

25 **[0598] Ejemplo 27:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,10,11,11a,12-hexahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



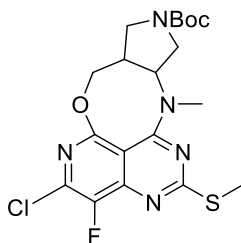
[0599] Etapa 1: 3-(((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 **[0600]** A una mezcla de 3-(hidroximetil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (253 mg, 1,1 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (48 mg, 2 mmol), 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (279 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó por 3 horas a 40°C. Entonces, la mezcla resultante enfriada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto (420 mg). MS (ESI, m/e)

10 $[M+H]^+$ 474,4.

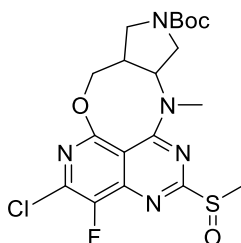
[0601] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo



15 **[0602]** A una solución de 3-(((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 0,888 mmol) en DCM (40 mL) se agregó HATU (675 mg, 1,776 mmol) y DIPEA (0,76 mL, 4,44 mmol), y se agita a temperatura ambiente por 12 horas. La solución enfriada resultante se concentró y se purifica por pre-TLC (Éter de petróleo : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto del título (80 mg).

MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 456,4.

[0603] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfinilo)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo

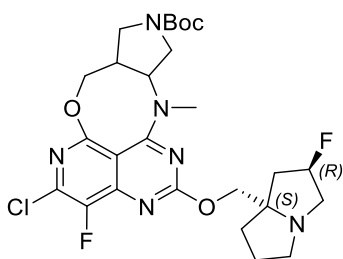


5

[0604] La mezcla de 5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo (91 mg, 0,2 mmol) y m-CPBA (42 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a 0°C por 60 mins. La mezcla enfriada resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 472,5.

10

[0605] Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo

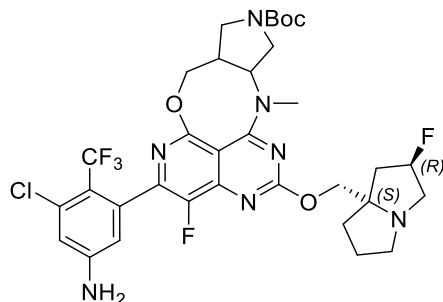


15

[0606] A una solución de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (64 mg, 0,4 mmol) en THF (2 mL) se agregó LiHMDS (1M, 0,4 mL, 0,4 mmol) a 0°C por 10 mins. Entonces la solución resultante de la etapa 3 se decantó en esta mezcla de reacción, se agita por 30 mins, y se concentra. El residuo se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto del título (80 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 567,4.

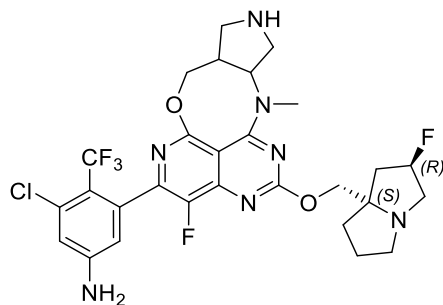
20

[0607] Etapa 5: 5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo



[0608] A una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta [5,6] cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,142 mmol), NaHCO₃ (34 mg, 0,426 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (9,2 mg, 0,0142 mmol) y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (136 mg, 0,426 mmol) se agregó 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL), y la mezcla se agitó a 90°C por 2 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por pre-TLC (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto del título (79 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 726,6.

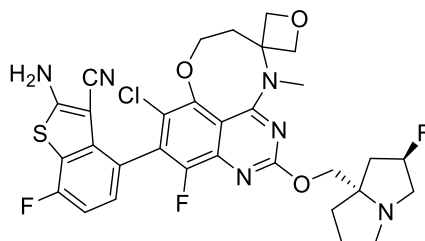
[0609] Etapa 6: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,10,11,11a,12-hexahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0610] A una solución de 5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H-7-oxa-1,3,6,10,12-pentaazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno-10(11H)-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,03mmol) en 4 mL de diclorometano se agregó 4 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Entonces esto se evaporó debajo de 35°C. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el producto del título (3,0 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,58 - 6,40 (m, 1H), 5,65 - 5,45 (m, 1H), 4,75 - 4,51 (m, 5H), 4,08 - 3,49 (m, 10H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,61 - 2,11 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺

626,5.

[0611]Ejemplo 28: 2-amino-4-(9'-cloro-11'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-4'-metil-6',7'-dihidro-4'H-espiro[oxetan-3,5'-[1,5]oxazocino[4,3,2-de]quinazolin]-10'-il)-7-fluorobenzo[b]tiofen-3-carbonitrilo

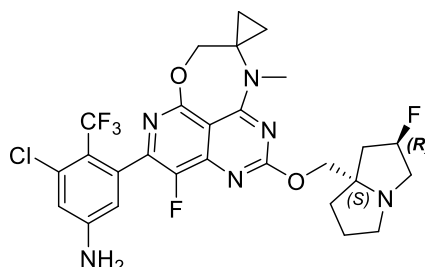


5

[0612]El Ejemplo 28 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 19** por el reemplazo de (R)-3-(metilamino)butan-1-ol con 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol para dar el producto del título (25 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 2H), 7,29 - 7,05 (m, 2H), 5,60 - 5,40 (m, 1H), 4,80 - 4,13 (m, 8H), 3,18 (s, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,47 - 1,90 (m, 6H). [M+H]⁺ 657,5.

10

[0613]Ejemplo 29: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10-metil-8H,10H-7-oxa-1,3,6,10-tetraazaspiro[ciclohepta[de]naftaleno-9,1'-ciclopropan]-1(10a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

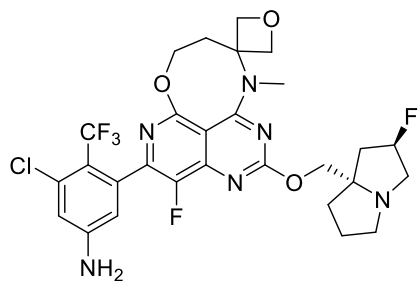


15

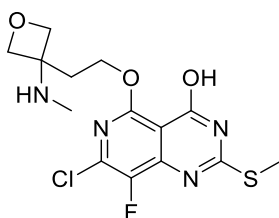
[0614]El Ejemplo 29 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 23** por el reemplazo de (3-(metilamino) oxetan-3-il) metanol con (1-(metilamino)ciclopropil)metanol para dar el producto del título (12 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,47 - 3,32 (m, 6H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,42 - 1,92 (m, 6H), 1,29 - 1,20 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 597,2.

20

[0615]Ejemplo 30: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



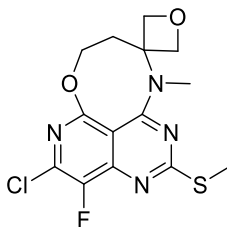
[0616] Etapa 1: 7-cloro-8-fluoro-5-(2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol



5 **[0617]** A una solución agitada de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol (560 mg, 1,0 mmol) y 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol (260 mg, 1,0 mmol) en THF (10 mL) se agregó NaH (560 mg, 7,0 mmol, 60%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, entonces pH se ajustó hasta 6 con HCl ac. 1N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 100:1 hasta 5:1) para proporcionar el producto (660 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 375,3.

10

[0618] Etapa 2: 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[*de*]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno



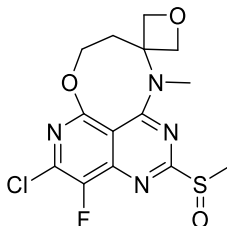
15

[0619] A una solución agitada de 7-cloro-8-fluoro-5-(2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol (375 mg, 1,0 mmol) en ACN (50 mL) se agregó DIPEA (323 mg, 2,5 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BopCl) (760 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó por 2 hrs a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/EtOAc = 4:1 hasta 1:3) para

20

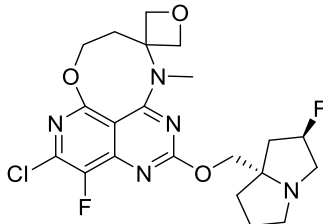
proporcionar el producto deseado (240 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357,3.

[0620] Etapa 3: 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metilsulfinilo)-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno



5 **[0621]** A una solución agitada de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metiltio)-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno (260 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) se agregó *m*-CPBA (200 mg, 1 mmol, 85%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 10 min. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **[0622]** Etapa 4: 5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno



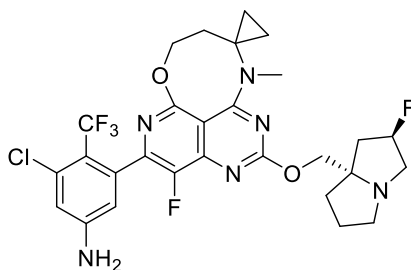
15 **[0623]** A una solución agitada de 5-cloro-4-fluoro-11-metil-2-(metilsulfinilo)-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno (0,72 mmol) se agregó (((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7*a*(5*H*)-il)metanol (240 mg, 1,5 mmol) en THF (2,5 mL) y LiHMDS (2 mL, 2 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó por H₂O y se concentra *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH = 20 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (190 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 468,5.

[0624] Etapa 5: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11*H*-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0625] A una mezcla de 5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-

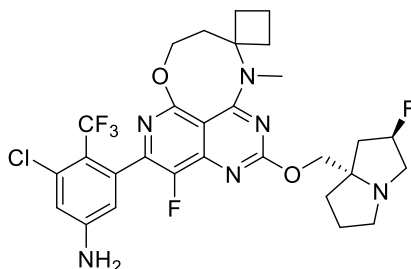
7a(5H-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a¹(6a),5-pentaeno (100 mg), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (160 mg, 0,5 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (35 mg, 0,05 mmol) y NaHCO₃ (84 mg, 1 mmol) se agregó dioxano (10,0 mL) y H₂O (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C por 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 10:1), entonces se purifica además por Prep-HPLC para dar el producto del título (6,3 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,65 - 6,37 (m, 1H), 5,53 - 5,30 (m, 1H), 4,72 - 4,35 (m, 7H), 3,67 - 3,42 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,55 - 1,93 (m, 8H). [M+H]⁺ 627,3.

10 **[0626]Ejemplo 31:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,4,6-pentaen-5-il)-4 (trifluorometil)anilina



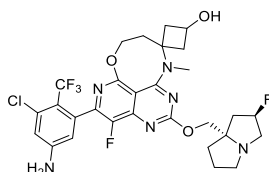
15 **[0627]El Ejemplo 31** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 30** por el reemplazo de 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol con 2-(1-(metilamino)ciclopropil) etan-1-ol para dar el producto del título (7,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,69 - 6,45 (m, 1H), 5,42 - 5,24 (m, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 3H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,66 - 1,54 (m, 8H), 1,37 - 1,27 (m, 3H), 1,02 - 0,83 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 611,2.

20 **[0628]Ejemplo 32:** 3-cloro-5-(4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-4-(trifluorometil)anilina

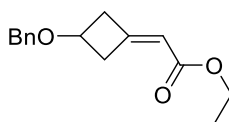


[0629] El Ejemplo 32 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 30** por el reemplazo de 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol con 2-(1-(metilamino)ciclobutil) etan-1-ol para dar el producto del título (12,6 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,65 - 6,25 (m, 1H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 4H), 3,59 - 3,38 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,68 - 1,61 (m, 14H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625,2.

[0630] Ejemplo 33: 5'-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4'-fluoro-2'-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11'*H*-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[*de*]naftalen]-1'(11*a*'),2',3*a*',3*a*1'(6*a*'),5'-pentaen-3-ol

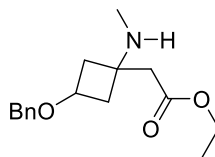


[0631] Etapa 1: 2-(3-(benciloxi)ciclobutiliden)acetato de etilo



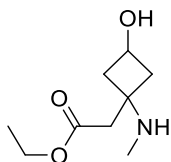
[0632] Una mezcla de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (5 g, 28,37 mmol) y 2-(trifenilo-15-fosfaneiliden)acetato de etilo (11,86 g, 34,05 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a 40°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se apagó por agua (5 mL), y entonces se diluye con agua (100 mL) y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc =100:1 hasta 10:1) para dar el producto del título (4,5 g). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.

[0633] Etapa 2: 2-(3-(benciloxi)-1-(metilamino)ciclobutil) acetato de etilo



[0634] En un tubo sellado de 20 mL se agregaron 2-(3-(benciloxi) ciclobutiliden)acetato de etilo (3,5 g, 14,22 mmol), EtOH (3,5 mL) y CH_3NH_2 (30% en EtOH) (1,71 g, 30%, 16,50 mmol). Después de la agitación por 12 hrs a 50°C, la mezcla se concentró. El producto crudo (3,6 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.

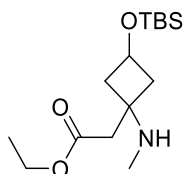
[0635] Etapa 3: 2-(3-hidroxi-1-(metilamino)ciclobutil)acetato de etilo



[0636] A una solución de 2-(3-(benciloxi)-1-(metilamino) ciclobutil)acetato de etil etilo (3,6 g, 12,95 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó Pd/C (10%, 3,6 g) a temperatura ambiente.

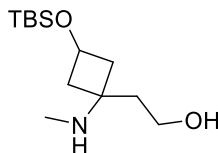
- 5 Después de la agitación por 6 hrs a 60°C bajo atmósfera H₂(g), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo (2,3 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. (ESI, m/e) [M+H]⁺ 188.

[0637] Etapa 4: 2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino) ciclobutil) acetato de etilo



- 10 **[0638]** A una solución de 2-(3-hidroxi-1-(metilamino)ciclobutil) acetato etilo (2,3 g, 12,23 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron Imidazol (2,5 g, 36,70 mmol) y TBSCl(2,2 g, 14,68 mmol) a 0°C. Después de la agitación por 3 hrs a temperatura ambiente, la mezcla se apagó por NH₄Cl (ac.) a 0°C y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc
- 15 =100:0 hasta 50:50) para dar el producto del título (3,5 g). (ESI, m/e) [M+H]⁺ 302.

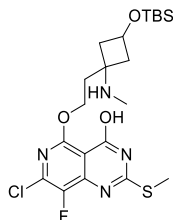
[0639] Etapa 5: 2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino) ciclobutil)etan-1-ol



[0640] A una solución de 2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino)ciclobutil)acetato de etilo (3,2 g, 10,63 mmol) en THF (50 mL) se agregaron LiAlH₄ (0,81 g, 21,26 mmol) a 0°C.

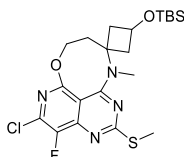
- 20 Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se apagó por Na₂SO₄·10H₂O a 0°C. La mezcla resultante se filtró, la torta filtro se lavó con DCM/MeOH (3:1). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH =100:0 hasta 0:100) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 260,2.

[0641] Etapa 6: 5-(2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino)ciclobutil)etoxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol



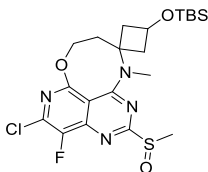
[0642] A una solución agitada de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol (280 mg, 1,0 mmol) y 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino)ciclobutil)etan-1-ol (260 mg, 1,0 mmol) en THF (10 mL) se agregó NaH (160 mg, 4,0 mmol, 60%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, entonces se ajusta el pH hasta 6 con HCl ac. 1N. La mezcla se filtró y la torta filtro se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 503,4.

[0643] Etapa 7: 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-11'-metil-2'-(metiltio)-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



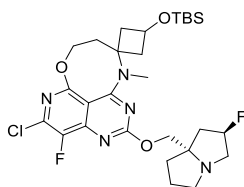
[0644] A una solución agitada de 5-(2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(metilamino)ciclobutil)etoxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol (1,0 mmol) en MeCN (50 mL) se agregó DIEA (387 mg, 3,0 mmol) y BOPCl (508 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó por 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 20:1 hasta 5:1) para proporcionar el producto deseado (180 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 485,4.

[0645] Etapa 8: 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-11'-metil-2'-(metilsulfinilo)-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



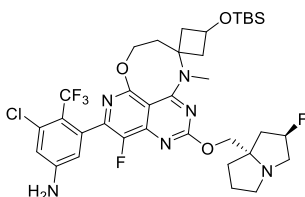
[0646] A una solución agitada de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-11'-metil-2'-(metiltio)-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (180 mg, 0,37 mmol) en DCM (5 mL) se agregó m-CPBA (76 mg, 0,37 mmol, 85%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0647] Etapa 9: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno



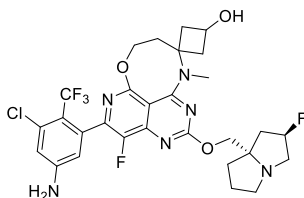
[0648] A una solución agitada de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-11'-metil-2'-(metilsulfinilo)-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaeno (0,37 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (118 mg, 0,74 mmol) en THF (8 mL) se agregó LiHMDS (0,74 mL, 0,74 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con NH₄Cl sat. ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (115 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 596,1.

[0649] Etapa 10: 3-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11'H-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-5-cloro-4-(trifluorometil)anilina



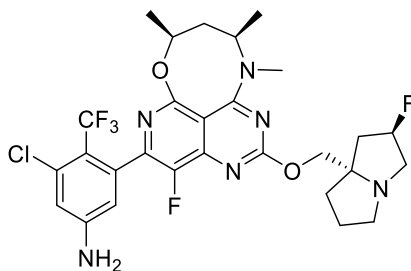
[0650] A una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5'-cloro-4'-fluoro-2'-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11*H*-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11*a*'),2',3*a*',3*a*1'(6*a*'),5'-pentaeno (115 mg, 0,19 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (73 mg, 0,23 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (24 mg, 0,04 mmol) y NaHCO₃ (32 mg, 0,38 mmol) se agregó dioxano (5,0 mL) y H₂O (1,0 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1) para dar el producto (78 mg). MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 755,6.

[0651] Etapa 11: 5'-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4'-fluoro-2'-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11*H*-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11*a*'),2',3*a*',3*a*1'(6*a*'),5'-pentaen-3-ol

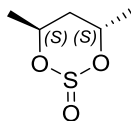


[0652] A una mezcla de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4'-fluoro-2'-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-11'-metil-8',9'-dihidro-11*H*-7'-oxa-1',3',6',11'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,10'-cicloocta[de]naftalen]-1'(11*a*'),2',3*a*',3*a*1'(6*a*'),5'-pentaen-5'-il)-5-cloro-4-(trifluorometil)anilina (78 mg, 0,10 mmol) en DCM (4,0 mL) se agregó HCl 4*N* (en dioxano) (4,0 mL). La mezcla resultante se agitó por 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se hace básica con DIEA, entonces prep-HPLC para dar el producto del título (34,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,90 - 6,81 (m, 1H), 6,73 - 6,19 (m, 1H), 5,42 - 5,18 (m, 1H), 4,70 - 4,38 (m, 2H), 4,36 - 4,15 (m, 2H), 4,13 - 3,97 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 3,09 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,55 (m, 1H), 2,50 - 1,80 (m, 10H). MS (ESI, *m/e*) [M+H]⁺ 641,5.

[0653] Ejemplo 34: 3-cloro-5-((8*S*,10*R*)-4-fluoro-2'-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-8,10,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11'-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

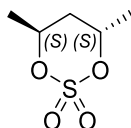


[0654] Etapa 1: 2-óxido de (4S,6S)-4,6-dimetil-1,3,2-dioxatiano



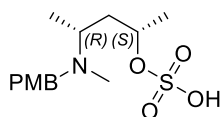
[0655] A una solución de (2S,4S)-pentan-2,4-diol (90 g, 0,87 mol) y TEA (262 g, 2,61 mol) en CH₂Cl₂ (4,5 L) a 0°C se agregó lentamente SOCl₂ (113 g, 0,95 mol). La mezcla se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó por 60 minutos adicionales. A continuación, la reacción se apagó por la adición de agua helada (1,8 L). Las dos capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo tres veces con Et₂O (900 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ al 6%, salmuera y H₂O respectivamente. Entonces la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtra y el solvente se removió. El producto crudo (120 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

[0656] Etapa 2: 2,2-dióxido de (4S,6S)-4,6-dimetil-1,3,2-dioxatiano



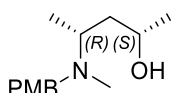
[0657] A una solución enfriada (0°C) del 2-óxido de (4S,6S)-4,6-dimetil-1,3,2-dioxatiano preparado previamente (120 g crudo) en una mezcla de CH₂Cl₂ (900 mL) y MeCN (900 mL) se agregó RuCl₃·H₂O (2 g) seguido por la adición de una solución de NaIO₄ (311 g, 1,44 mol) en agua (1,35 L). La mezcla de dos capas resultante se agitó a 0°C por 15 minutos y se permite entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó por 45 minutos adicionales durante lo cual la mezcla de reacción cambia desde café oscuro hasta anaranjado. A continuación, Et₂O (6 L) se agregó, y las dos fases se separaron seguido por extracción de la capa acuosa con Et₂O. Las capas orgánicas se combinaron y se lavan posteriormente con una solución NaHCO₃ saturada, salmuera y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtra y el solvente se removió *in vacuo*. El producto crudo se volvió a cristalizar a partir de Et₂O/pentanos para dar el producto del título (85 g crudo).

[0658] Etapa 3: sulfato ácido de (2S,4R)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)pentan-2-ilo



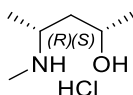
[0659] Una mezcla de [(4-metoxifenilo) metil] (metil)amina (155 g, 1,02 mol) y 2,2-dióxido de (4S,6S)-4,6-dimetil-1,3,2-dioxatiano (85 g, 0,51 mol) se agitó por 1 h a 45°C. El
5 producto crudo (240 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

[0660] Etapa 4: (2S,4R)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)pentan-2-ol



[0661] El sulfato ácido de (2S,4R)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)pentan-2-ilo (240 g, crudo) y H₂SO₄ 2 M en THF (3,4 L)/H₂O (0,34 L) se agitó por 15 min a 0°C. La mezcla
10 resultante se agitó por 2 h adicionales a 50°C. La mezcla se hizo básica hasta pH >7 con NaHCO₃ (ac.) y se extrae con EtOAc (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con CH₂Cl₂ / MeOH (100:0 ~ 90:10) para dar el producto del título (75 g).
15 MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 238,25.

[0662] Etapa 5: Clorhidrato de (2S,4R)-4-(metilamino) pentan-2-ol

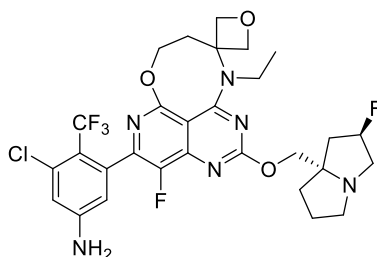


[0663] Una solución de (2S,4R)-4-((4-metoxibencil)(metil)amino)pentan-2-ol (20 g, 84 mmol) y Pd/C (20 g) en MeOH (200 mL) se agitó por 16 hrs a 50°C. La mezcla resultante se
20 filtró. Una mezcla del filtrado y HCl 4M en dioxano (100 mL) se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió por H₂O (200 mL) y se extrae con EtOAc (3*300 mL). La fase acuosa se concentró. Esto resulta en el producto del título (11 g, 85%). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 118,1.

[0664] El **Ejemplo 34** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el
25 **Ejemplo 30** por el reemplazo de 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol con clorhidrato de (2S,4R)-4-(metilamino)pentan-2-ol para dar el producto del título (23 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,94 - 6,79 (m, 1H), 6,70 - 6,38 (m, 1H), 5,46 - 5,23 (m, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H),

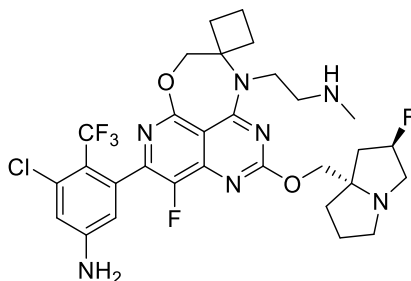
4,44 - 4,24 (m, 2H), 3,76 - 3,57 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 3H), 3,27 - 3,21 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,41 - 1,77 (m, 8H), 1,53 - 1,47 (m, 3H), 1,35 - 1,29 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613,2.

[0665]Ejemplo 35: 3-cloro-5-(11-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



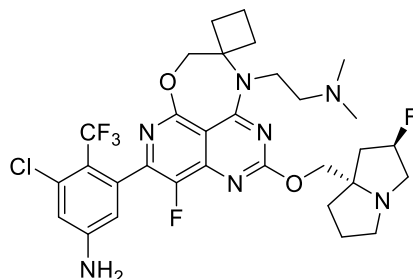
[0666]El Ejemplo 35 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 30** por el reemplazo de 2-(3-(metilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol con 2-(3-(etilamino)oxetan-3-il)etan-1-ol para dar el producto del título (32 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,90 - 6,83 (m, 1H), 6,58 - 6,46 (m, 1H), 5,42 - 5,23 (m, 1H), 4,71 - 4,46 (m, 5H), 4,42 - 4,17 (m, 3H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,43 - 1,87 (m, 7H), 1,54 - 1,46 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 641,2.

[0667]Ejemplo 36: 3-cloro-5-(4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10'-(2-(metilamino)etil)-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0668]El Ejemplo 36 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 20** por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc-butilo* con (2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)etil)(metil)carbamato de *terc-butilo* para dar el producto del título (2,0 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,42-5,22 (m, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,37-4,21 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 5H), 2,04-1,91 (m, 5H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 654,5.

[0669] Ejemplo 37: 3-cloro-5-(10'-(2-(dimetilamino)etil)-4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-4-(trifluorometil)anilina



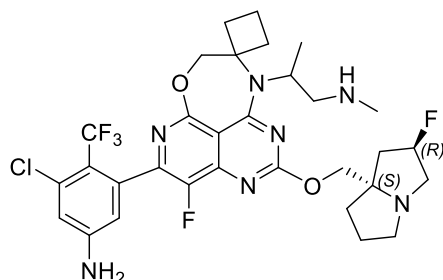
5

[0670] El Ejemplo 37 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 36** por el reemplazo de (2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)etil)(metil)carbamato de *terc-butilo* con (1-((2-(dimetilamino)etil)amino)ciclobutil)metanol para dar el producto del título (0,5 mg). 6,88 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,66-4,65 (m, 2H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,33-2,01 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 668,5.

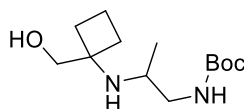
10

[0671] Ejemplo 38: 3-cloro-5-(4'-fluoro-2'-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-10'-(1-(metilamino)propan-2-il)-8'H,10'H-7'-oxa-1',3',6',10'-tetraazaspiro[ciclobutan-1,9'-ciclohepta[de]naftalen]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-pentaen-5'-il)-4-(trifluorometil)anilina

15



[0672] Etapa 1: (2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)propil)carbamato de *terc-butilo*



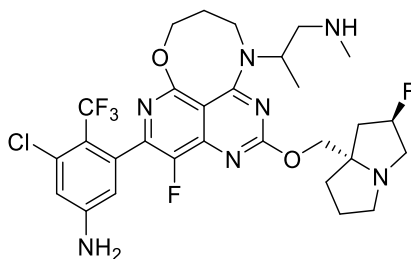
20

[0673] A una mezcla de 1-aminociclobutil)metanol, sal de clorhidrato (1,37 mg, 10 mmol) y (2-oxopropil)carbamato de *terc-butilo* (1,73 g, 10 mmol) en THF (20 mL) y HOAc (2

mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (4,24 g, 20 mmol). La mezcla se agitó por 15 horas a 20°C. La mezcla resultante enfriada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto (2,2 g). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 259,4.

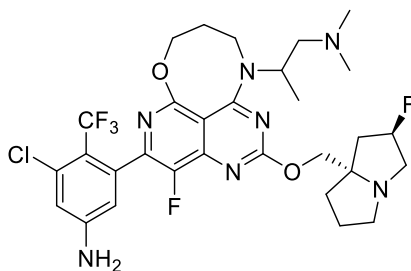
[0674] El Ejemplo 38 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 20 por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con (2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)propil)carbamato de terc-butilo para dar el producto del título (5,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,41-5,21 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 3H), 4,39-4,23 (m, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,49-3,30 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,51 - 1,91 (m, 12H), 1,65-1,64 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 668,5.

[0675] Ejemplo 39: 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-(1-(metilamino)propan-2-il)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



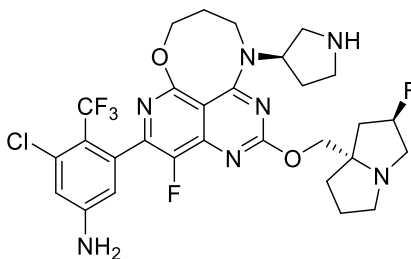
[0676] El Ejemplo 39 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 20 por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con (2-((3-hidroxipropil)amino)propil)(metil)carbamato de terc-butilo para dar el producto del título (2,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,38-5,17 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,19-2,99 (m, 5H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12-1,77 (m, 8H), 1,34-1,33 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 642,6.

[0677] Ejemplo 40: 3-cloro-5-(11-(1-(dimetilamino)propan-2-il)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



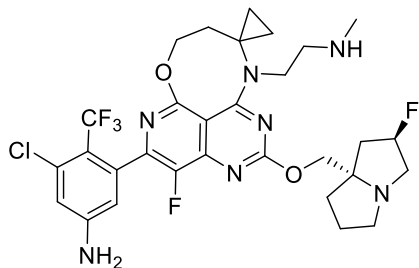
[0678] El **Ejemplo 40** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 39** por el reemplazo de (2-((3-hidroxipropil)amino)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo con 3-((1-(dimetilamino)propan-2-il)amino)propan-1-ol para dar el producto del título (0,9 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,99-6,88 (m, 1H), 6,62-6,50 (m, 1H), 5,45-5,24 (m, 1H), 4,52-4,23 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,18-1,91 (m, 6H), 1,31-1,29 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 656,4.

[0679] **Ejemplo 41:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-((R)-pirrolidin-3-il)-8,9,10,11-tetrahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazacicloocta[de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



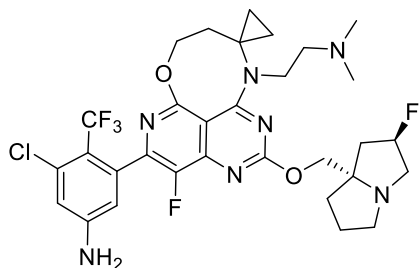
[0680] El **Ejemplo 41** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 20** por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo con (R)-3-((3-hidroxipropil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo para dar el producto del título (8,1 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 641,0.

[0681] **Ejemplo 42:** 3-cloro-5-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-(2-(metilamino)etil)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,4,6-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



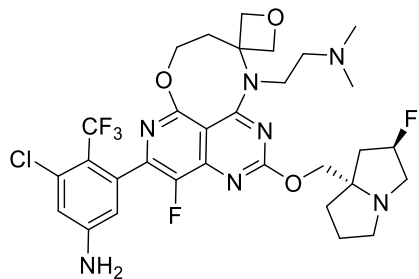
[0682] El Ejemplo 42 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 20** por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con (2-((1-(2-hidroxietil)ciclopropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo para dar el producto del título (20 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,64-6,38 (m, 1H), 5,50-5,30 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,52-3,41 (m, 5H), 3,22- 3,16 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,65-1,95 (m, 7H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,11-0,61 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 654,3.

[0683] Ejemplo 43: 3-cloro-5-(11-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,4,6-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



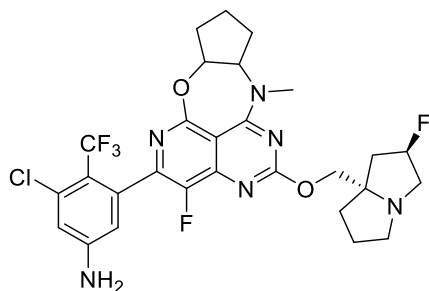
[0684] Ejemplo 43 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 42** por el reemplazo de (2-((1-(2-hidroxietil)ciclopropil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con 2-(1-((2-(dimetilamino)etil)amino)ciclopropil)etan-1-ol para dar el producto del título (20 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,02-6,89 (m, 1H), 6,64-6,38 (m, 1H), 5,54-5,33 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 4H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 3H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 6H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,67-1,58 (s, 1H), 1,12-1,57 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 668,3.

[0685] Ejemplo 44: 3-cloro-5-(11-(2-(dimetilamino)etil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,4,6-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

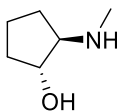


[0686] El **Ejemplo 44** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 20** por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con 2-(3-((2-(dimetilamino)etil)amino)oxetan-3-il)etan-1-ol para dar el producto del título (2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,03-6,89 (m, 1H), 6,63-6,51 (m, 1H), 5,62-5,43 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 7H), 3,91-3,77 (m, 5H), 3,49-3,40 (m, 4H), 2,89-2,80 (m, 6H), 2,65-2,10 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 684,3.

[0687] **Ejemplo 45**: 3-cloro-5-((7a, 10a-trans)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-7a,8,9,10,10a,11-hexahidro-7-oxa-1,3,6,11-tetraazanafto[1,8-fg]azulen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0688] Etapa 1: 1,2-trans -2-(metilamino)ciclopentan-1-ol

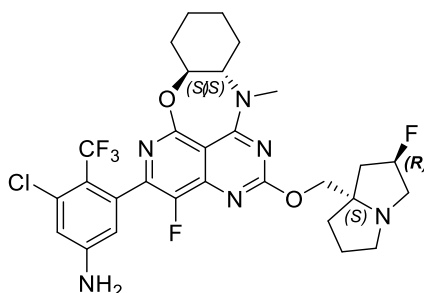


[0689] A una solución de (trans-2-hidroxiciclopentil)carbamato de terc-butilo (1 g, 4,97 mmol) en THF(100 mL) se agregó LiAlH₄ (400 mg, 9,3 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Después de completar, la mezcla se apagó por Na₂SO₄, 10 H₂O. Entonces se filtra y el filtrado se concentró para dar el producto del título (500 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 116,2.

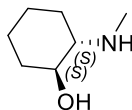
[0690] El **Ejemplo 45** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 24** por el reemplazo de (1-(metilamino) ciclobutil) metanol con 1,2-trans -2-(metilamino)ciclopentan-1-ol para dar el producto del título (18 mg). ¹H RMN (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 1H), 6,54-6,30 (m, 3H), 5,41-5,21 (m, 1H), 4,78-4,72 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 3H), 3,26-3,07 (m, 6H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,30-1,67 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 611,4.

[0691]Ejemplo 46: 3-cloro-5-((7a*S*,11a*S*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9*H*-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



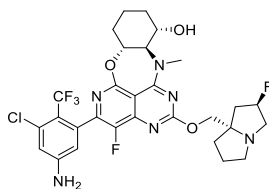
[0692]Etapas 1: (1*S*,2*S*)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ol



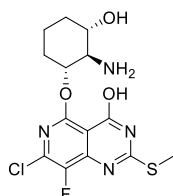
[0693]A una solución de ((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil) carbamato de terc-butilo (1 g, 4,65 mmol) en THF (25 mL) se agregó LiAlH₄ (530 mg, 13,95 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó decahidrato de sulfato sódico y se agita por 0,5 h. La mezcla resultante se filtró, y la fase orgánica se concentró para dar un residuo como el compuesto del título (630 mg crudo). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 130,1.

[0694]El Ejemplo 46 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 24** por el reemplazo de (1-(metilamino) ciclobutil) metanol con (1*S*,2*S*)-2-(metilamino) ciclohexan-1-ol para dar el producto del título (6,1 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,58 - 6,37 (m, 1H), 5,46 - 6,25 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 3H), 3,90 - 3,70 (m, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,58 - 2,56 (m, 1H), 2,44 - 1,68 (m, 10H), 1,46 - 1,26 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625,2.

[0695]Ejemplo 47: (7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9*H*-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-11-ol



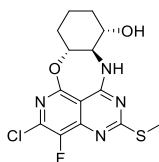
[0696] Etapa 1: 5-(((1R*,2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)oxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



5 **[0697]** A una solución agitada de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (560 mg, 2,0 mmol) y (1R*,2R*,3S*)-2-aminociclohexano-1,3-diol (CAS# 38332-12-6, Lote # 22102304 de Shanghai Topbiochem Technology, estereoquímica relativa, 265 mg, 2,0 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (320 mg, 8,0 mmol, 60%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, entonces se ajusta el pH hasta 6 con HCl ac. 1N. La mezcla se filtró y la torta filtro se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 375,2.

10

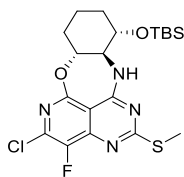
[0698] Etapa 2: (7aR*,11S*,11aR*)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno-11-ol



15 **[0699]** A una solución agitada de 5-(((1R*,2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)oxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (2,0 mmol) en MeCN (100 mL) se agregó DIEA (774 mg, 6,0 mmol) y BOPCl (1,0 g, 4,0 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó por 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/EtOAc = 5:1 hasta 3:1) para proporcionar el producto deseado (250 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357,1.

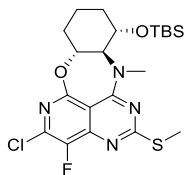
20

[0700] Etapa 3: (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



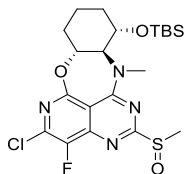
[0701] A una solución agitada de (7aR*,11S*,11aR*)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-11-ol (250 mg, 0,7 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIEA (290 mg, 1,1 mmol) y TBSOTf (180 mg, 1,4 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 5:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto deseado (138 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 471,2.

[0702] Etapa 4: (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



[0703] A una solución agitada de (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (138 mg, 0,3 mmol) en THF (6 mL) se agregó NaH (36 mg, 0,9 mmol, 60%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. Entonces, a la mezcla anterior se agregó CH₃I (128 mg, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 3 hrs a 50°C. La reacción se apagó con agua, el crudo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 5:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto deseado (132 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 485,3.

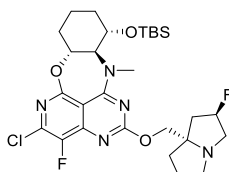
[0704] Etapa 5: (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



[0705] A una solución agitada de (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (132 mg, 0,27 mmol) en DCM (4 mL) se agregó m-CPBA (55 mg, 0,27 mmol, 85%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. La reacción se apagó con

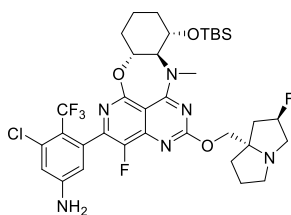
Na₂S₂O₃ ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se seca sobre anhidro Na₂SO₄, se concentra *in vacuo*. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 **[0706]** Etapa 6: (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



10 **[0707]** A una solución agitada de (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (0,27 mmol) y ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (86 mg, 0,54 mmol) en THF (6 mL) se agregó LiHMDS (0,54 mL, 0,54 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con NH₄Cl sat. ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (75 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 596,4.

15 **[0708]** Etapa 7: 3-((7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno-5-il)-5-cloro-4-(trifluorometil)anilina



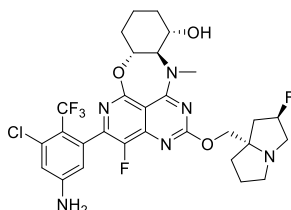
20

[0709] A una mezcla de (7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (75 mg, 0,12 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (58 mg, 0,18 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y NaHCO₃ (30 mg, 0,36 mmol) se agregó dioxano (4,0 mL) y H₂O (0,8 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se

concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1) para dar el producto (68 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 755,5.

[0710] Etapa 8: (7aR*,11S*,11aR*)-5-(5-amino-3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-

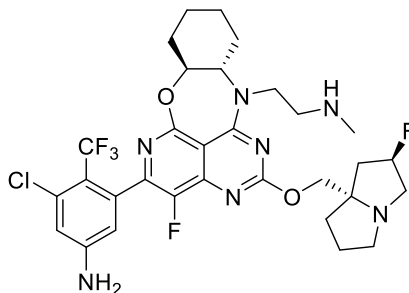
5 hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-11-ol



[0711] A una mezcla de 3-((7aR*,11S*,11aS*)-11-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-

10 0,09 mmol) en DCM (3,0 mL) fue HCl 4N (en dioxano) (3,0 mL). La mezcla resultante se agitó por 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se hace básica con DIEA, entonces prep-HPLC para dar el producto (19,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,77 (m, 1H), 6,60 - 6,37 (m, 1H), 5,44 - 5,19 (m, 1H), 4,80 - 4,51 (m, 2H), 4,45 - 4,12 (m, 2H), 4,09 - 3,85 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,11 - 2,90 (m, 1H), 2,50 - 1,20 (m, 15 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 641,3.

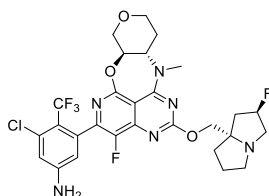
[0712] Ejemplo 48: 3-cloro-5-((7aS,11aS)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-(2-(metilamino)etil)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-9H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



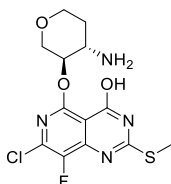
20 **[0713]** El **Ejemplo 48** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 20** por el reemplazo de (2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo con ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc-butilo* para dar el producto del título (2,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,54 - 6,38 (m, 1H), 5,44 - 5,25 (m, 1H),

4,38-4,32 (m, 3H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 5H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,34-2,18 (m, 5H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 668,5.

5 **[0714]Ejemplo 49:** 3-cloro-5-((7aR,11aS)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0715]Etapas 1: 5-(((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol

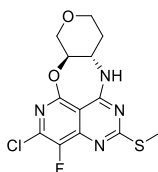


10

15

[0716] A una solución agitada de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (280 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de (3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (154 mg, 1,0 mmol) en THF (10 mL) se agregó NaH (160 mg, 4,0 mmol, 60%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, entonces se ajusta el pH hasta 6 con HCl ac. 1N. La mezcla se filtró y la torta filtro se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 361,1.

[0717]Etapas 2: (7aR,11aS)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno

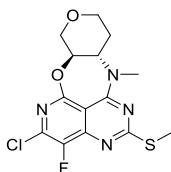


20

[0718] A una solución agitada de 5-(((3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (1,0 mmol) en ACN (50 mL) se agregó DIEA (387 mg, 3,0 mmol) y BOPCl (508 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó por 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por

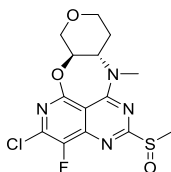
cromatografía instantánea (DCM/EtOAc = 5:1 hasta 3:1) para proporcionar el producto deseado (75 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 343,1.

[0719] Etapa 3: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



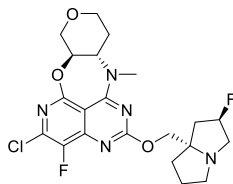
[0720] A una solución agitada de (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (75 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL) se agregó NaH (24 mg, 0,6 mmol, 60%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. Entonces a la mezcla anterior se agregó CH₃I (85 mg, 0,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 3 hrs a 50°C. La reacción se apagó con agua, el crudo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 5:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto deseado (74 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357,1.

[0721] Etapa 4: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



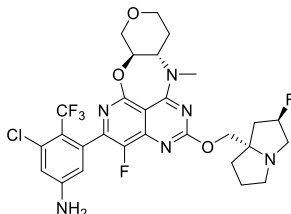
[0722] A una solución agitada de (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (74 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 mL) se agregó m-CPBA (43 mg, 0,21 mmol, 85%) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra *in vacuo*. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0723] Etapa 5: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



[0724] A una solución agitada de (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (0,21 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il)metanol (222 mg, 0,42 mmol) en THF (8 mL) se agregó LiHMDS (0,4 mL, 0,42 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con NH₄Cl sat. ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (53 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 468,3.

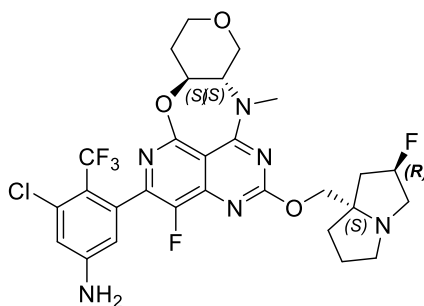
[0725] Etapa 6: 3-cloro-5-((7a*R*,11a*S*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0726] A una mezcla de (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (27 mg, 0,06 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (38 mg, 0,12 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) y NaHCO₃ (15 mg, 0,18 mmol) se agregó dioxano (3,0 mL) y H₂O (0,6 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1), entonces prep-HPLC para dar el producto (7,9 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,62 - 6,30 (m, 1H), 5,42 - 5,20 (m, 1H), 4,46 - 4,17 (m, 4H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 3H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,53 - 1,63 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627,3.

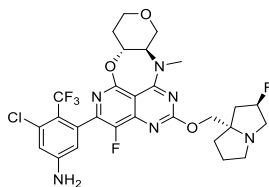
[0727] Ejemplo 50: 3-cloro-5-((7a*S*,11a*S*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,11a,12-tetrahidro-9*H*,11*H*-7,10-dioxa-1,3,6,12-

tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



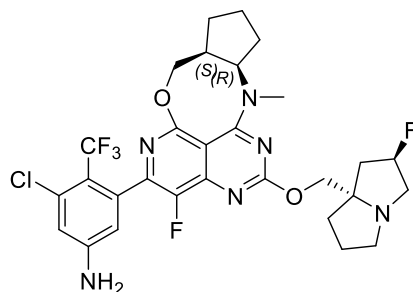
[0728] El **Ejemplo 50** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 49** por el reemplazo de (3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol clorhidrato de con (3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol para dar el producto del título (6,1 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,56 - 6,39 (m, 1H), 5,43 - 5,23 (m, 1H), 4,59 - 4,44 (m, 3H), 4,38 - 4,26 (m, 3H), 4,08 - 3,88 (m, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,32 - 1,89 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627,2.

[0729] **Ejemplo 51:** 3-cloro-5-((7aR,11aR)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,11a,12-tetrahidro-9H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

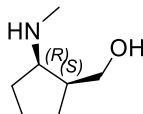


[0730] El **Ejemplo 51** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 49** por el reemplazo de clorhidrato de (3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol con clorhidrato de (3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ol para dar el producto del título (15 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,60 - 6,32 (m, 1H), 5,49 - 5,23 (m, 1H), 4,62 - 4,26 (m, 4H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,47 - 1,84 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627,3.

[0731] **Ejemplo 52:** 3-cloro-5-((8aS,11aR)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,10,11,11a,12-hexahidro-8H-7-oxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



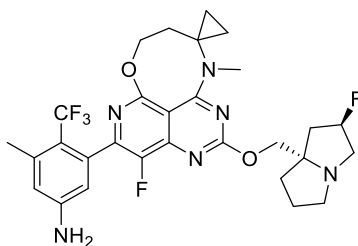
[0732] Etapa 1: ((1S,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)metanol



[0733] Una solución de ácido (1S,2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentan-1-carboxílico (1 g, 4,4 mmol) en THF (20 mL) se trató con hidruro de litio aluminio (1N en THF, 5,3 mL) a temperatura ambiente, seguido por reflujo por 16 hrs. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C y se apaga cuidadosamente con decahidrato de sulfato sódico en exceso. Se agregaron THF adicional y éter de dietilo para ayudar en la agitación. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó para dar el producto (0,44 g). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 130.

[0734] El **Ejemplo 52** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 11** por el reemplazo de (3-((metilamino)metil)oxetan-3-il)metanol con ((1S,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)metanol para dar el producto del título (5,9 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,64 - 6,40 (m, 1H), 5,44 - 5,23 (m, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 3H), 3,79 - 3,37 (m, 4H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,60 - 1,46 (m, 16H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625,2.

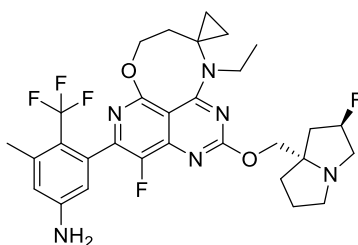
[0735] **Ejemplo 53:** 3-(4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-11-metil-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro [cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



[0736] El **Ejemplo 53** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 31** por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-

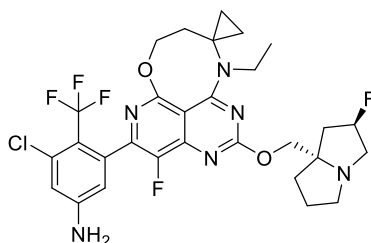
(trifluorometil)anilina en la última etapa para dar el producto del título (13,7 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,78 - 6,60 (m, 1H), 6,60 - 6,34 (m, 1H), 5,41 - 5,21 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,68 - 1,48 (m, 11H), 1,10 - 0,42 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591,2.

5 **[0737]Ejemplo 54:** 3-(11-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



10 **[0738]El Ejemplo 54** se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 31/53** por el reemplazo de 2-(1-(metilamino) ciclopropil) etan-1-ol y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 2-(1-(etilamino)ciclopropil)etan-1-ol y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (11 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,72-6,64 (m, 1H), 6,60-6,30 (m, 1H), 5,43-5,25 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,43-4,30 (m, 2H),
15 4,10-4,04 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,69-1,90 (m, 10H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,20-0,80 (m, 3H), 0,70-0,43 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 605,4.

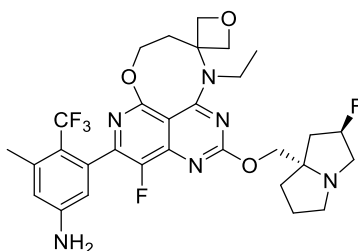
20 **[0739]Ejemplo 55:** 3-cloro-5-(11-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,1'-ciclopropan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0740]El Ejemplo 55 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 54** por el reemplazo de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-

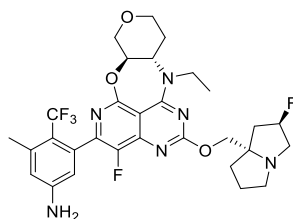
(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (16 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6,90-6,80 (m, 1H), 6,65-6,28 (m, 3H), 5,38-5,20 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,13-3,58 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,16-1,87 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 3H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,87-0,74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625,4.

[0741]Ejemplo 56: 3-(11-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-8,9-dihidro-11H-7-oxa-1,3,6,11-tetraazaspiro[cicloocta[de]naftaleno-10,3'-oxetan]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-pentaen-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

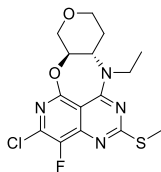


[0742]El Ejemplo 56 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 35** por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (18,5 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,67 (s, 1H), 6,51-6,39 (m, 1H), 5,48-5,27 (m, 1H), 4,69-4,48 (m, 4H), 4,46-4,29 (m, 2H), 3,80-3,58 (m, 2H), 3,51-3,32 (m, 5H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,47-1,89 (m, 9H), 1,54-1,45 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 621,4.

[0743]Ejemplo 57: 3-((7aR,11aS)-12-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

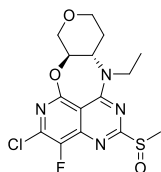


[0744]Etapas 1: (7aR,11aS)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



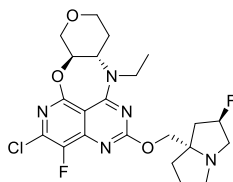
[0745] A una solución agitada de (7aR,11aS)-5-cloro-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (482 mg, 1,4 mmol) en DMF (15 mL) se agregó NaH (168 mg, 4,2 mmol, 60%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. Entonces a la mezcla anterior se agregó CH₃CH₂I (655 mg, 4,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó por 6 hrs a 50°C. La reacción se apagó con agua, el crudo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 5:1 hasta 1:1) para proporcionar el producto deseado (466 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 371,2.

[0746] Etapa 2: (7aR,11aS)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



[0747] A una solución agitada de (7aR,11aS)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (466 mg, 1,26 mmol) en DCM (10 mL) se agregó m-CPBA (256 mg, 1,26 mmol, 85%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 15 min. La reacción se apagó con Na₂S₂O₃ ac., entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra in vacuo. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0748] Etapa 3: (7aR,11aS)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



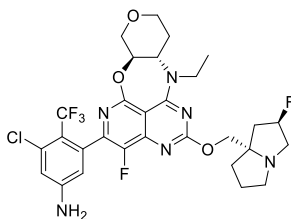
[0749] A una solución agitada de (7aR,11aS)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(metilsulfinilo)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (1,26 mmol) y ((2R,7aS)-2-

fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol (400 mg, 2,52 mmol) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (2,5 mL, 2,52 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C por 20 min. La reacción se apagó con sat. ac. NH₄Cl, entonces se extrae con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre anhidro Na₂SO₄, y se concentra *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 30:1) para proporcionar el producto (270 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 482,4.

[0750] Etapa 4: 3-((7*aR*,11*aS*)-12-etil-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[0751] A una mezcla de (7*aR*,11*aS*)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (80 mg, 0,17 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (75 mg, 0,25 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y NaHCO₃ (29 mg, 0,34 mmol) se agregó dioxano (5,0 mL) y H₂O (1,0 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1), entonces prep-HPLC para dar el producto (36,2 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,68 (s, 1H), 6,55 - 6,21 (m, 1H), 5,48 - 5,17 (m, 1H), 4,49 - 4,17 (m, 4H), 4,13 - 3,81 (m, 4H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,62 - 1,68 (m, 11H), 1,61 - 1,34 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 621,4.

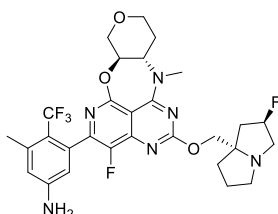
[0752] Ejemplo 58: 3-cloro-5-((7*aR*,11*aS*)-12-etil-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



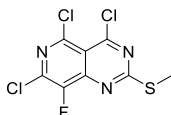
[0753] A una mezcla de (7*aR*,11*aS*)-5-cloro-12-etil-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (126 mg, 0,26 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,31 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (33 mg, 0,05 mmol) y NaHCO₃ (44 mg, 0,52 mmol) se agregó dioxano (10 mL) y H₂O (2,0 mL), y la mezcla

resultante se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 5:1), entonces prep-HPLC para dar el producto (48,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88 (s, 1H), 6,62 - 6,29 (m, 1H), 5,47 - 5,22 (m, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 4H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,55 - 3,32 (m, 5H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,59 - 1,73 (m, 8H), 1,51 - 1,34 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 641,4.

[0754]Ejemplo 59: 3-((7a*R*,11a*S*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

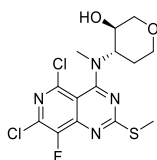


[0755]Etapa 1: 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidina



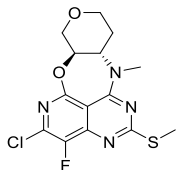
[0756]A una solución de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol (1,12 g, 4,0 mmol) en MeCN (30 mL) se agregó DIEA (774 mg, 6,0 mmol) y POCl₃ (797 mg, 5,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó por 2 hrs a 80°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0757]Etapa 2: (3*R*,4*S*)-4-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)(metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ol



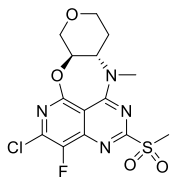
[0758]A una solución agitada de 4,5,7-tricloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidina (4,0 mmol crudo) en DCM (30 mL) se agregó DIEA (1,3 g, 10 mmol) y clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-(metilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (704 mg, 4,2 mmol) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 4:1 hasta 1:2) para proporcionar el producto deseado. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 393,2.

[0759] Etapa 3: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



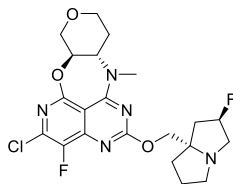
[0760] A una solución agitada de (3*R*,4*S*)-4-((5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-
5 *d*]pirimidin-4-il)(metil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (1,55 g, 3,9 mmol) en THF (30 mL) se
agregó NaH (236 mg, 5,9 mmol, 60%) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a temperatura
ambiente por 1 h. La reacción se apagó con H₂O, entonces se extrae con EtOAc. La capa
orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre anhidro Na₂SO₄, se concentra *in vacuo*. El
residuo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EtOAc = 2:1 hasta 1:2) para
10 proporcionar el producto deseado. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357,2.

[0761] Etapa 4: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfonil)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno



[0762] A una solución agitada de (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-
15 7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (545 mg, 1,5 mmol) en
THF (16 mL) y H₂O (4,0 mL) se agregó RuCl₃ (31 mg, 0,15 mmol). Entonces, a la mezcla
anterior se agregó NaIO₄ (963 mg, 4,5 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se
agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La
mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se
20 lavaron con salmuera (30 mL), se secan sobre anhidro Na₂SO₄. Después de la filtración, el
filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de
columna en gel de sílice, se eluye con DCM / EtOAc (1:1) para dar el producto del título. MS
(ESI, m/e) (M+H)⁺ 389,1.

[0763] Etapa 5: (7a*R*,11a*S*)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-
25 pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-
tetraazapleiadeno



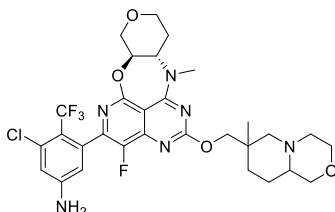
[0764] A una solución agitada de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol (95 mg, 0,6 mmol) en THF (1,5 mL) se agregó LiHMDS (0,6 mL, 1,0 M en THF) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 10 min a esta temperatura. Entonces la mezcla anterior se agregó a la mezcla de (7*aR*,11*aS*)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfonyl)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (122 mg, 0,3 mmol) y 4A MS (150 mg, el 4A MS se hornea de manera previa por 4 h en un horno mufla a 400 grados) en THF (3,0 mL) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por otros 5 min a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), y se extrae con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secan sobre anhidro Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con DCM / MeOH (30:1) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) (M+H)⁺ 468,3.

[0765] Etapa 6: 3-((7*aR*,11*aS*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

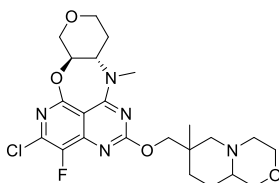
[0766] A una mezcla de (7*aR*,11*aS*)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)-12-metil-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiadeno (469 mg, 1,25 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (566 mg, 1,88 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (163 mg, 0,25 mmol) y NaHCO₃ (315 mg, 3,75 mmol) se agregó dioxano (15 mL) y H₂O (3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 10:1), entonces prep-HPLC para dar el producto. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,68 (s, 1H), 6,57 - 6,25 (m, 1H), 5,50 - 5,26 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 2H), 3,61 - 3,09 (m, 9H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 5H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 607,4.

[0767] Ejemplo 60: 3-cloro-5-((7*aR*,11*aS*)-4-fluoro-12-metil-2-((7-

metiloctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0768] Etapa 1: (7aR,11aS)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-((7-metiloctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



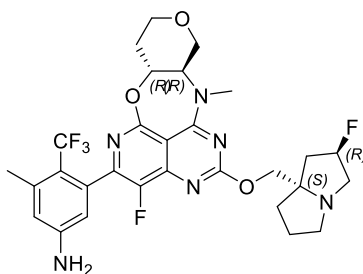
[0769] A una mezcla agitada de (7aR,11aS)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfonil)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,5 mmol), (7-metiloctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)metanol (185 mg, 1,0 mmol) y 4A MS (500 mg, el 4A MS se hornea de manera previa por 4 h en un horno mufla a 400 grados) en THF (4,0 mL) se agregó LiHMDS (1,0 mL, 1,0 M en THF) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 10 min a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), y se extrae con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con DCM / MeOH (30:1) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) (M+H)⁺ 494,4.

[0770] Etapa 2: 3-cloro-5-((7aR,11aS)-4-fluoro-12-metil-2-((7-metiloctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0771] A una mezcla de (7aR,11aS)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-((7-metiloctahidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-7-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,20 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (77 mg, 0,24 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (26 mg, 0,04 mmol) y NaHCO₃ (34 mg, 0,40 mmol) se agregó dioxano (7,5 mL) y H₂O (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purifica por

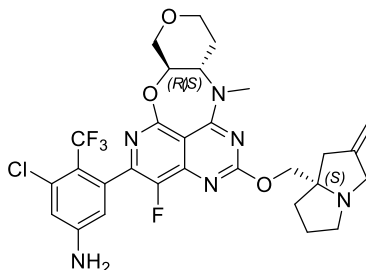
cromatografía instantánea (DCM/MeOH = 100:1 hasta 10:1), entonces prep-HPLC para dar el producto. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,88 (s, 1H), 6,65 - 6,29 (m, 1H), 4,67 - 4,46 (m, 2H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,49 (m, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,49 - 1,28 (m, 3H), 1,05 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $(\text{M}+\text{H})^+$ 653,4.

[0772]Ejemplo 61: 3-((7aR,11aR)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-12-metil-7a,8,11a,12-tetrahidro-9H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



[0773]El Ejemplo 61 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 51** por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (33 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 6,75 - 6,60 (m, 1H), 6,52 - 6,30 (m, 1H), 5,47 - 5,25 (m, 1H), 4,62 - 4,26 (m, 4H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,47 - 1,84 (m, 11H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 607,4.

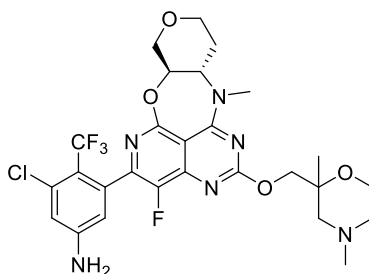
[0774]Ejemplo 62: 3-cloro-5-((7aR,11aS)-4-fluoro-12-metil-2-(((S)-2-metilenetetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0775]El Ejemplo 62 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el

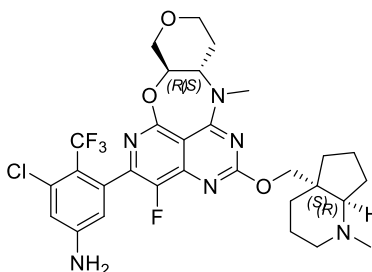
Ejemplo 49 por el reemplazo de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol con (S)-(2-metilenetetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il) metanol para dar el producto del título (25 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88 (s, 1H), 6,62 - 6,32 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,53 - 4,32 (m, 3H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,13 - 3,90 (m, 3H), 3,60 - 3,42 (m, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 2,97 - 2,79 (m, 2H), 2,66 - 2,46 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 1,88 (m, 3H), 1,78 - 1,58 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 621,4.

[0776]Ejemplo 63: 3-cloro-5-((7*aR*,11*aS*)-2-((2,4-dimetilmorfolin-2-il)metoxi)-4-fluoro-12-metil-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0777]El Ejemplo 63 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 49** por el reemplazo de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol con (2,4-dimetilmorfolin-2-il)metanol para dar el producto del título (7 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,86 (s, 1H), 6,59 - 6,25 (m, 3H), 4,72 - 4,54 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 3,86 (m, 3H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 5H), 1,60 (s, 1H), 1,25 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613,4.

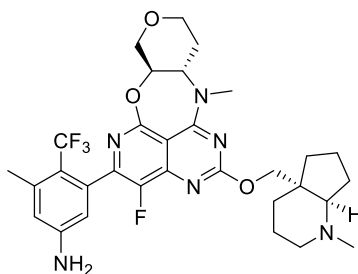
[0778]Ejemplo 64: 3-cloro-5-((7*aR*,11*aS*)-4-fluoro-12-metil-2-(((4*aS*,7*aR*)-1-metiloctahidro-4*aH*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il) metoxi)-7*a*,8,10,11,11*a*,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0779]El Ejemplo 64 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 49** por el reemplazo de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol

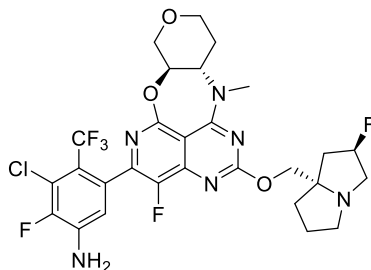
con ((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metanol para dar el producto del título (45 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,88 (s, 1H), 6,61 - 6,37 (m, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 3H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,38 (m, 4H), 2,05 - 1,84 (m, 3H), 1,83 - 1,69 (m, 7H), 1,66 - 1,57 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 637,4.

[0780]Ejemplo 65: 3-((7a*R*,11a*S*)-4-fluoro-12-metil-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina



[0781]El Ejemplo 65 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 64** por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (43 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,69 (s, 1H), 6,53 - 6,28 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,67 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 617,4.

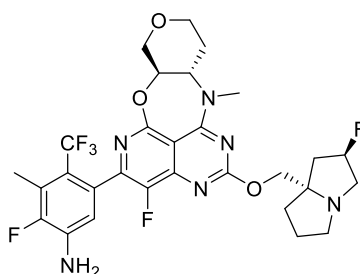
[0782]Ejemplo 66: 3-cloro-2-fluoro-5-((7a*R*,11a*S*)-4-fluoro-2-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-4-(trifluorometil)anilina



[0783]El Ejemplo 66 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el

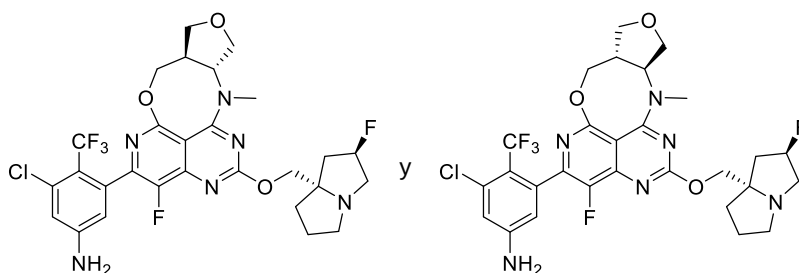
Ejemplo 59 por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (72 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,85 - 6,52 (m, 1H), 5,49 - 5,28 (m, 1H), 4,51 - 4,22 (m, 4H), 4,17 - 3,92 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 2,59 - 2,18 (m, 4H), 2,16 - 1,91 (m, 3H), 1,72 (s, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 645,4.

[0784]Ejemplo 67: 2-fluoro-5-((7aR,11aS)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il) metoxi)-12-metil-7a,8,10,11,11a,12-hexahidro-7,9-dioxa-1,3,6,12-tetraazapleiaden-5-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

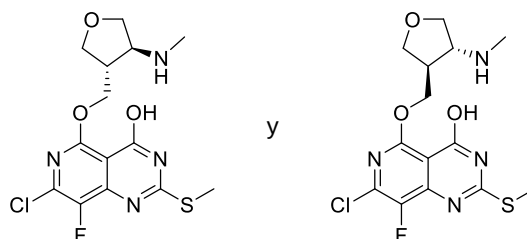


[0785]El Ejemplo 67 se preparó por un procedimiento similar al que se describe en el **Ejemplo 59** por el reemplazo de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina con 2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina para dar el producto del título (35 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,68 - 6,45 (m, 1H), 5,49 - 5,28 (m, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 4H), 4,11 - 3,94 (m, 2H), 3,58 - 3,38 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 2,56 - 1,88 (m, 10H), 1,78 - 1,66 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625,4.

[0786]Ejemplo 68 Isómero 1 e Isómero 2: 3-cloro-5-((8aR,11aR)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina, y 3-cloro-5-((8aS,11aS)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

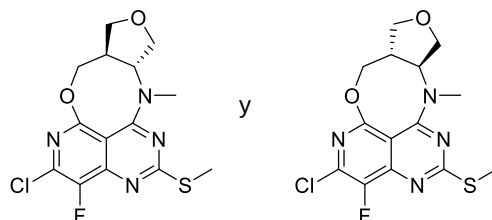


[0787] Etapa 1: 7-cloro-8-fluoro-5-((trans-4-(metilamino)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol



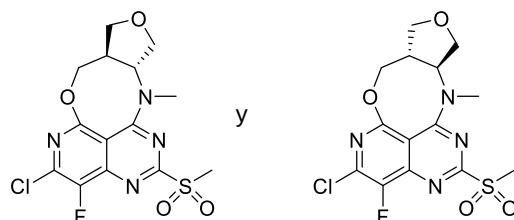
5 **[0788]** A una solución de trans-(4-(metilamino)tetrahidrofuran-3-il)metanol (2 g, 15,2 mmol) y 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio) pirido[4,3-d] pirimidin-4-ol (4,2g, 15,2 mmol) en THF (250 mL) se agregó hidruro de sodio (3,05g, 76,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de completar, la mezcla de reacción se apagó con agua helada y se concentra para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice instantánea (DCM : MeOH=10 :1) para dar el producto del título (1,5 g).
10 MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 375.

[0789] Etapa 2: (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno



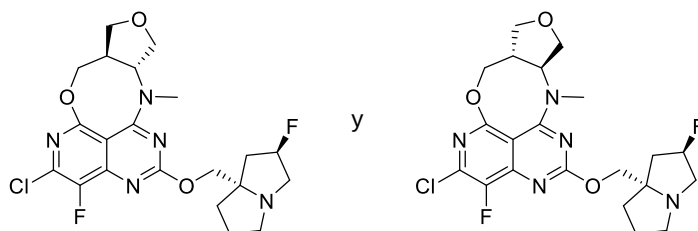
15 **[0790]** A una solución de 7-cloro-8-fluoro-5-((trans-4-(metilamino)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (1,5g, 4 mmol) in 300 mL ACN se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1,5g, 12 mmol) y Bop-Cl (2,03g, 8 mmol) a temperatura ambiente y esto se agitó a 70°C por 16 hrs. Después de completar, la mezcla de reacción se apagó con agua helada y se concentra para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice
20 instantánea (DCM : MeOH=20 :1) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 357.

[0791] Etapa 3: (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfonil)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno



[0792] A una solución agitada de (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metiltio)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno (270 mg, 0,76 mmol) en THF (16 mL) y H₂O (4,0 mL) se agregó RuCl₃ (23,5 mg, 0,11 mmol). Entonces, a la mezcla anterior se agregó NaIO₄ (492 mg, 2,28 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con DCM / EtOAc (1:1) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 389,1.

[0793] Etapa 4: (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno



[0794] A una solución agitada de ((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (106 mg, 0,67 mmol) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (1 mL, 1,0 M en THF) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 10 min a esta temperatura. Entonces la mezcla anterior se agregó a la mezcla de (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-12-metil-2-(metilsulfonil)-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno (130 mg, 0,33 mmol) y 4A MS (150 mg, el 4A MS se hornea de manera previa por 4 h en un horno mufla a 400 grados) en THF (3,0 mL) a 0°C, la mezcla resultante se agitó por otros 5 min a

0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), y se extrae con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, se eluye con DCM / MeOH (30:1) para dar el producto del título. MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 468,3.

[0795] Etapa 5: 3-cloro-5-((8aR,11aR)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina y 3-cloro-5-((8aS,11aS)-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftalen-5-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0796] A una solución de (8a,11a-trans)-5-cloro-4-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-12-metil-8a,9,11a,12-tetrahidro-8H,11H-7,10-dioxa-1,3,6,12-tetraazaciclopenta[5,6]cicloocta[1,2,3-de]naftaleno (130 mg, 0,28 mmol) en dioxano/H₂O (20/4 mL) se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil) anilina (134 mg, 0,42 mmol), NaHCO₃ (70 mg, 0,84 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C por 2 horas. La mezcla enfriada resultante se concentró y se purifica por cromatografía de columna (DCM/MeOH = 10/1) para dar un residuo el cual se purificó además por Prep-HPLC para dar una mezcla del **Ejemplo 68** **Isómero 1 e Isómero 2**. Los Isómeros en la mezcla (88 mg) se separaron además uno del otro por el uso de HPLC quiral preparativa (el equipo es Prep-HPLC-Gilson GX-281; la columna es I-Celulosa-5 4,6*250 mm 5 um; el diluyente es etanol (5,5 mL); el volumen de inyección es 1 mL o 1,5 mL cada vez; la fase móvil A es hexanos; la fase móvil B es etanol con NH₃ al 0,2% 2M en metanol; el gradiente es fase móvil A: fase móvil B (50%:50%, v/v); la relación de flujo es 18 mL/min; la temperatura es 25°C; las longitudes de onda son UV 220 nm y 240 nm; el tiempo de retención del Isómero 1 es 6,5 min, y el tiempo de retención del Isómero 2 es 8,5 min). Método HPLC quiral analítico: el equipo es HPLC-Agilent 1260 Infinity II; la columna es ChiralPak IC 4,6*150 mm 5 uM; el diluyente es etanol; el volumen de inyección es 2 uL; la fase móvil A es hexanos; la fase móvil B es etanol con NH₃ al 0,1% 2M en metanol; el gradiente es fase móvil A: fase móvil B (60%:40%, v/v); la relación de flujo es 1,0 mL/min; la temperatura es 25°C; las longitudes de onda son UV 214 nm y 254 nm.

[0797] Isómero 1: tiempo de retención bajo método HPLC quiral analítico es 4,1 min. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,69 - 6,36 (m, 1H), 5,45 - 5,18 (m, 1H), 4,28 - 3,65 (m, 5H), 3,53 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,13 (m, 9H), 3,08 - 2,86 (m, 2H), 2,42 - 2,08 (m, 3H), 2,06 - 1,81 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627,4.

5 **[0798]** Isómero 2: tiempo de retención bajo método HPLC quiral analítico es 6,5 min. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,69 - 6,36 (m, 1H), 5,45 - 5,18 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 4,00 - 3,74 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 1H), 3,33 - 3,15 (m, 9H), 3,08 - 2,87 (m, 2H), 2,39 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,81 (m, 3H). [M+H]⁺ 627,4.

Ensayos

10 **[0799] Ensayo de desplazamiento de sonda KRAS WT y KRAS G12V**

[0800] Este ensayo se utilizó para identificar compuestos que se unen a la proteína KRAS cargada con GDP y son capaces de desplazar una sonda biotinilada que ocupa el sitio de unión de KRAS. El KRAS WT cargado con GDP marcado con GST (aminoácidos 1-169) y el KRAS G12V cargado con GDP marcado con GST (aminoácidos 1-169) se expresaron en *E. coli* y se purificaron internamente. Todas las soluciones de proteínas y de reacción se prepararon en solución amortiguadora de ensayo que contenía HEPES 50 mM pH7,5, NaCl 50mM, MgCl₂ 1 mM, TCEP 1 mM, BSA al 0,01 % y Brij-35 al 0,008%. El KRAS WT purificado (concentración final de 3 nM) o la proteína KRAS G12V (concentración final de 2 nM) se incubó con un compuesto diluido en serie 3 veces en la placa de ensayo (microplaca de 384 pocillos, negra, Corning). Las placas se incuban a 24°C durante 1 hr. Tras la incubación, se añadieron a la placa de ensayo la sonda biotinilada 1 (60 nM de concentración final del ensayo) para KRAS WT y la sonda biotinilada 2 (concentración final del ensayo de 2,5 nM) para KRAS G12V, respectivamente. Después de 1 hr., de incubación a 24°C, se añadieron Mab Anti-GST-Tb criptato (Cisbio) y Estreptavidina-XL665 (Cisbio) y se incubaron de nuevo a 24°C durante otra 1 hr. Las señales TR-FRET (ex337 nm, em665 nm/620 nm) se leyeron en el instrumento BMG PHERAstar FSX. El porcentaje de inhibición de la unión de la proteína KRAS con la sonda biotinilada en presencia de concentraciones crecientes de compuestos se calculó con base en la relación entre la fluorescencia a 665 nm y la de 620 nm. El valor IC₅₀ de cada compuesto se calculó ajustando los datos al modelo logístico de cuatro parámetros mediante Dotmatics.

25 **[0801] Ensayo de desplazamiento de sondas KRAS WT y KRAS G12D**

[0802] Este ensayo se utilizó para identificar compuestos que se unen a la proteína KRAS cargada con GDP y son capaces de desplazar una sonda biotinilada que ocupa el sitio de unión de KRAS. El KRAS WT cargado con GDP marcado con GST (aminoácidos 1-188) y el KRAS G12V cargado con GDP marcado con GST (aminoácidos 1-188) se expresaron en *E. coli* y se purificaron internamente. Todas las soluciones de proteínas y de reacción se prepararon en solución amortiguadora de ensayo que contenía HEPES 50 mM pH7,5, NaCl 50mM, MgCl₂ 1 mM, TCEP 1 mM, BSA al 0,01 %, y Brij-35 al 0,008%. El KRAS WT purificado (concentración final de 3 nM) o la proteína KRAS G12D (concentración final de 0,5 nM) se incubó con un compuesto diluido en serie 3 veces en la placa de ensayo (microplaca de 384 pocillos, negra, Corning). Las placas se incuban a 24°C durante 1 hr. Tras la incubación, se añadieron a la placa de ensayo la sonda biotinilada 1 (concentración final del ensayo de 60 nM) para KRAS WT y la sonda biotinilada 2 (concentración final del ensayo de 4 nM) para KRAS G12D respectivamente. Después de 1 hr., de incubación a 24°C, se añadieron Mab Anti-GST-Tb criptato (Cisbio) y Estreptavidina-XL665 (Cisbio) y se incubaron de nuevo a 24°C durante otra 1 hr. Las señales TR-FRET (ex337 nm, em665 nm/620 nm) se leyeron en el instrumento BMG PHERAstar FSX. El porcentaje de inhibición de la unión de la proteína KRAS con la sonda biotinilada en presencia de concentraciones crecientes de compuestos se calculó con base en la relación entre la fluorescencia a 665 nm y la de 620 nm. El valor IC₅₀ de cada compuesto se calculó ajustando los datos al modelo logístico de cuatro parámetros mediante Dotmatics.

[0803] Ensayo KRAS G12V pERK

[0804] En este estudio se utilizó la línea celular SW620. Las células se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% (Thermo Fisher), 50 unidades/mL de penicilina y estreptomycin (Thermo Fisher) y se conservaron a 37°C., en una atmósfera humidificada con un CO₂ al 5% en aire. Las células se volvieron a sembrar a partir de cepas congeladas que se depositaron en 30 pasajes a partir de las células originales adquiridas. Se sembraron 40000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. Las células se trataron con una serie de diluciones de 10 puntos. La concentración final del compuesto fue de 0 a 10 µM. Tras 2 hrs de tratamiento con el compuesto, se lisaron las células y se detectó el nivel de pERK1/2(THR202/TYR204) en los lisados celulares mediante el kit HTRF (Cisbio). En breve, se transfirió un total de 16 µL de lisado celular de

cada pocillo de una placa de 96 pocillos a una placa de ensayo blanca de 384 pocillos. El lisado de cada pocillo se incubó con 2 μ L de anticuerpos anti-fosfo-ERK1/2 marcados con Eu3+- criptato (donante) y 2 μ L de anticuerpos anti-fosfo-ERK1/2 marcados con D2 (receptor) (Cisbio) durante la noche en un cuarto oscuro a temperatura ambiente. Cuando donante y receptor se encuentran próximos, la excitación del donante con láser desencadena una transferencia de energía de resonancia de Förster (FRET) hacia el receptor, que a su vez emite fluorescencia a una longitud de onda de 655 nm. Las señales FRET se midieron utilizando un lector PHERAstar FSX (BMG Labtech). La determinación del IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración del inhibidor utilizando Dotmatics.

[0805] Ensayo KRAS G12D pERK

[0806] En este estudio se utilizó la línea celular AsPC-1. Las células se mantuvieron en RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% (Thermo Fisher), 50 unidades/mL de penicilina y estreptomicina (Thermo Fisher) y se conservaron a 37°C., en una atmósfera humidificada con un CO₂ al 5% en aire. Las células se volvieron a sembrar a partir de cepas congeladas que se depositaron en 30 pasajes a partir de las células originales adquiridas. Se sembraron 30000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. Las células se trataron con una serie de diluciones de 10 puntos. La concentración final del compuesto fue de 0 a 10 μ M. Tras 2 hrs de tratamiento con el compuesto, se lisaron las células y se detectó el nivel de pERK1/2(THR202/TYR204) en los lisados celulares mediante el kit HTRF (Cisbio). En breve, se transfirió un total de 16 μ L de lisado celular de cada pocillo de una placa de 96 pocillos a una placa de ensayo blanca de 384 pocillos. El lisado de cada pocillo se incubó con 2 μ L de anticuerpos anti-fosfo-ERK1/2 marcados con Eu3+- criptato (donante) y 2 μ L de anticuerpos anti-fosfo-ERK1/2 marcados con D2 (receptor) (Cisbio) durante la noche en un cuarto oscuro a temperatura ambiente. Cuando el donante y receptor se encuentran próximos, la excitación del donante con láser desencadena una transferencia de energía de resonancia de Förster (FRET) hacia el receptor, que a su vez emite fluorescencia a una longitud de onda de 655 nm. Las señales FRET se midieron utilizando un lector PHERAstar FSX (BMG Labtech). La determinación del IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración del inhibidor utilizando Dotmatics.

[0807] Preparación y cristalización de la proteína KRAS G12D

[0808] Purificación de la proteína KRAS G12D

[0809] Se clonó KRAS G12D 1-169aa en el vector pET28a. El gen se colocó dentro del marco con una etiqueta N-terminal 6Xhis y una etiqueta Sumo. El constructo se transformó en células BL21(DE3). La expresión de la proteína se indujo cuando las células alcanzaron una OD₆₀₀ de 0,6, mediante la adición de isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) a una concentración final de 200 uM seguida de una incubación durante la noche a 16°C. Las bacterias se cosecharon por centrifugación (4000 rpm, 20 minutos, 4°C), 1 litro de pasta celular se volvió a suspender en 30 mL de Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, MgCl₂ 5 mM suministrado con 2 pilas de tabla de cóctel de inhibidores de proteasa libre de EDTA (Roche Diagnostics). La proteína se purificó con la columna His-trap HP (Cytiva) siguiendo los protocolos estándar. La etiqueta His-sumo N-terminal se escindió mediante digestión durante la noche con proteasas ULP1, y la etiqueta UPL1, His-sumo se elimina mediante recarga en la columna His-trap HP (Cytiva). La proteína se purificó aún más por filtración en gel utilizando HiLoad 16/600 Superdex 75 pg (Cytiva) equilibrada con Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM. La solución de proteína se concentró a 30-40 mg/mL para los ensayos de cristalización.

[0810] Cristalización de KRAS G12D

[0811] Los cocristales de KRAS G12D con inhibidor de molécula pequeña se desarrollaron a 20°C mezclando 1 uL de proteína (40 mg/mL) con un volumen igual de solución amortiguadora de cristalización mediante difusión de vapor en gota apoyada. Los cristales aparecieron en gotas que contenían LiCl 1,0 M, ácido cítrico 0,1 M pH 5,0, PEG 6000 al 20 %. Los datos de difracción se recopilaron en la línea de luz BL10U2 de la instalación de radiación de sincrotrón de Shanghai.

[0812] Estabilidad metabólica en diferentes especies de microsomas hepáticos

[0813] Los microsomas hepáticos se mezclaron primero con NADPH para obtener concentraciones finales de microsomas y NADPH de 0,5 mg/mL y 1 mM, respectivamente. Los compuestos de prueba se añadieron al sistema de incubación a una concentración final de 1 μM y se incubaron a 37°C. La incubación se inició mediante la adición de NADPH al sistema. Se tomaron alícuotas de 20 μL del sistema de incubación a los 0, 15, 30, 45 y 60 min del inicio de la incubación. Las soluciones de reacción se detuvieron mediante la adición de

acetonitrilo frío con IS analítico. Las muestras se centrifugaron a 4000 rpm durante 5 minutos y después se analizaron en LC-MS/MS.

[0814] Las áreas de los picos de las muestras de varios puntos temporales se determinaron a partir de cromatogramas de iones extraídos; y luego se trazaron para calcular la estabilidad metabólica. El valor de la pendiente, k , se determinó por regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje remanente del fármaco precursor frente a la curva de tiempo de incubación. La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determinó a partir del valor de la pendiente:

$$\textit{in vitro } t_{1/2} = -(0.693/k)$$

La conversión del $t_{1/2}$ *in vitro* (en min) en la depuración intrínseca *in vitro* (CL_{int} *in vitro*, en $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ de proteínas) se realizó utilizando la siguiente ecuación (media de determinaciones duplicadas):

$$\textit{in vitro } CL_{\text{int}} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{\text{volumen de incubación } (\mu\text{L})}{\text{cantidad de proteínas (mg)}}$$

[0815] El compuesto de control (verapamilo) se incluyó en el ensayo para garantizar la consistencia de los datos. El control negativo (montaje experimental idéntico pero sin NADPH en el sistema de incubación) se utilizó para excluir el factor engañoso resultante de la inestabilidad del propio compuesto químico.

[0816] Ensayo de inhibición de las enzimas CYP (citocromo P450) en microsomas de hígado humano

[0817] La incubación se llevó a cabo en placas de 96 pocillos. Se añadió 1 μL de solución de trabajo del compuesto de prueba o vehículo en 179 μL de microsomas de hígado humano fortificados con sustratos de CYP1A2 (40 μM de fenacetina), 2C9 (6 μM de diclofenaco), 2C19 (50 μM de (S)-mefenitoína), 2D6 (10 μM de dextrometorfano) y 3A4 (1 μM de midazolam o 50 μM de testosterona). La placa de incubación se calentó previamente a 37°C durante 5 min en baño de agua antes de iniciar las reacciones mediante la adición de 20 μL de solución de NADPH 10 mM. La reacción se llevó a cabo en el baño de agua a 37°C.

[0818] En los puntos temporales predeterminados, se detuvo la reacción añadiendo 300 μL de solución de enfriamiento (acetonitrilo con estándares internos) a cada pocillo. La placa de muestra se sometió a vórtex durante 1 min y se centrifugó a 3000 g durante 10 min. 100 μL del sobrenadante se transfirieron a una nueva placa de 96 pocillos y luego se mezclaron con 100 μL de agua para el análisis por LC-MS/MS seguido del proceso de datos (por ejemplo,

porcentaje de inhibición a 10 uM o determinación del IC50).

[0819] Ensayo de inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP) dependiente del tiempo (TDI) en microsomas de hígado humano

5 **[0820]** El ensayo TDI involucra la preincubación (“incubación de inactivación”) de 0,1 mg•mL⁻¹ de microsoma de hígado humano con compuestos de prueba 10 uM y control positivo en presencia o ausencia de NADPH 1 mM a 37°C durante 30 min. Tras el periodo de preincubación, se determinó la actividad CYP remanente añadiendo posteriormente sustratos (1A2, 40 µM de fenacetina; CYP2B6, 50 µM de bupropión; CYP2C8, 5 µM de paclitaxel; CYP2C9, 6 µM de diclofenaco; CYP2C19, 50 µM de (S)-mefenitoína; CYP2D6, 10 µM dextrometorfano, CYP3A, 1 µM de midazolam o 50 µM de testosterona) y NADPH a las
10 mezclas de preincubación y se efectuó una “incubación de actividad” durante otros 20 min para CYP1A2, 2B6, 2C19, 2D6, 10 min para CYP2C8, CYP3A (testosterona), 6 min para CYP2C9 y 5min para 3A (midazolam). Todas las reacciones se terminan con la adición de acetonitrilo enfriado con hielo con estándar interno y luego se centrifugan para el análisis LC-
15 MS/MS.

[0821] Ensayo de permeabilidad bidireccional en monocapa celular MDCKII-MDR1

[0822] Las células MDCKII-MDR1 se prepararon primero en medio de siembra celular. Se añadieron 50 µL de suspensión celular cultivada a cada pocillo de una placa Transwell previamente preparada. Se incuba la placa durante 4-8 días. Se reemplaza el medio cada dos
20 días. La integridad de la monocapa celular se evaluó mediante el método de resistencia eléctrica antes de la medición de la permeabilidad.

[0823] Para determinar la velocidad de transporte del fármaco en dirección apical a basolateral. Se añadieron 125 µL de solución de trabajo del compuesto de ensayo al inserto Transwell (compartimento apical), y se transfirieron 50 µL de muestra (muestra D0)
25 inmediatamente del compartimento apical a una nueva placa de 96 pocillos. Para determinar la velocidad de transporte del fármaco en dirección basolateral a apical. Se añaden 285 µL de solución de trabajo de los compuestos a los pocillos de la placa del recipiente (compartimento basolateral), y se transfieren 50 µL de muestra (muestra D0) inmediatamente del
30 compartimento basolateral a una nueva placa de 96 pocillos. Las placas se incuban a 37°C durante 2 horas. Al final del periodo de transporte, se transfiere 50 µL directamente de los pocillos apical y basolateral y se transfiere a una nueva placa. A continuación, añadir a la

placa 200 µL de acetonitrilo frío que contenga estándares internos (IS: 2 µM de ketoprofeno, labetalol 200 nM, cafeína 200 nM y alprazolam 100 nM). Se somete a vórtex durante 5 minutos. Las muestras se centrifugan a 3,220 g durante 20 minutos. Se diluye una alícuota de 100 µL del sobrenadante en 100 µL de H₂O ultrapura, y la mezcla se utiliza para el análisis LC/MS/MS. Todas las incubaciones se realizan por duplicado. La permeabilidad aparente (P_{app}), en unidades de centímetro por segundo, puede calcularse para los ensayos de transporte de fármacos MDCKII-MDR1 mediante la siguiente ecuación:

$$P_{app} = \frac{V_A}{\text{Área} \times \text{tiempo}} \times \frac{[\text{fármaco}]_{\text{receptor}}}{[\text{fármaco}]_{\text{inicial, donante}}}$$

Donde V_A es el volumen (en mL) en el pocillo receptor (0,235 mL para el flujo Ap→Bl y 0,075 mL para Bl→Flujo Ap), Área es la superficie de la membrana (0,143 cm² para los soportes permeables del Transwell de 96 pocillos), y tiempo es el tiempo total de transporte en segundos.

La velocidad de eflujo puede determinarse utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Velocidad de eflujo} = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

Donde P_{app (B-A)} indica el coeficiente de permeabilidad aparente en dirección basolateral a apical, y P_{app (A-B)} indica el coeficiente de permeabilidad aparente en dirección apical a basolateral.

La recuperación puede determinarse mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{[\text{fármaco}]_{\text{receptor}} \times V_A + [\text{fármaco}]_{\text{donador}} \times V_D}{[\text{fármaco}]_{\text{inicial, donante}} \times V_D} \times 100$$

[0824] Donde V_A es el volumen (en mL) en el pocillo receptor (0,235 mL para el flujo Ap→Bl, y 0,075 mL para Bl→Ap), V_D es el volumen (en mL) en el pocillo donante (0,075 mL para el flujo Ap→Bl, y 0,235 mL para Bl→Ap).

[0825] Depuraciones intrínsecas en diferentes especies de hepatocitos

[0826] Se prepara soluciones madre 10 mM de los compuestos de prueba y del control positivo en el disolvente apropiado (DMSO). Se coloca el medio de incubación (medio E de William suplementado con GlutaMAX) en un baño de agua a 37°C y se permite que se caliente durante al menos 15 minutos antes de utilizarlo. En tubos cónicos separados, se diluye el compuesto de prueba 10 mM y el control positivo hasta 100 µM al combinar 198 µL

de 50% acetonitrilo/50% agua y 2 μ L de solución madre 10 mM. Se pipetea 198 μ L de hepatocitos crioconservados ($0,5 \times 10^6$ células viables/mL) en cada pocillo de una placa no recubierta de 96 pocillos. Se pipetea 2 μ L de los compuestos de prueba 100 μ M o del control positivo en los pocillos respectivos de la placa no recubierta de 96 pocillos para iniciar la reacción. La concentración final del compuesto de prueba o de los compuestos de control es de 1 μ M. Se vuelve a colocar la placa en la incubadora y se pone en un agitador orbital. Se extrae el contenido de los pocillos en alícuotas de 25 μ L en los puntos temporales de 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. A continuación, se mezclan las alícuotas con 6 volúmenes (150 μ L) de acetonitrilo frío con IS (2 μ M de ketoprofeno, labetalol 200 nM, cafeína 200 nM y alprazolam 100 nM) para terminar la reacción. Se centrifuga durante 30 minutos a 3,220 g. Se utilizarán alícuotas de 100 μ L de los sobrenadantes para el análisis LC/MS/MS. El sobrenadante puede diluirse con agua ultrapura de acuerdo con la respuesta de la señal LC-MS y la forma del pico. Todas las incubaciones se realizarán por duplicado.

[0827] Todos los cálculos se realizan con Microsoft Excel. Las áreas de los picos se determinan a partir de cromatogramas de iones extraídos. Se determina la semivida *in vitro* ($t_{1/2}$) del compuesto precursor mediante el análisis de regresión de la curva de porcentaje de desaparición del precursor frente a curva de tiempo.

[0828] La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determina a partir del valor de la pendiente:

$$in\ vitro\ t_{1/2} = 0,693 / k$$

La conversión del $t_{1/2}$ *in vitro* (en min) en la depuración intrínseca *in vitro* (CL_{int} *in vitro*, en μ L/min/ 10^6 células) se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$in\ vitro\ CL_{int} = kV/N$$

[0829] V = volumen de incubación (0,2 ml); N = número de hepatocitos por pocillo ($0,1 \times 10^6$ células).

[0830] Estudio PK en ratón y rata

[0831] La farmacocinética de los compuestos se evaluó en ratones CD-1 o ratas SD-JVC macho por vía de administración intravenosa y oral. Para el estudio de administración intravenosa, los compuestos de prueba se disolvieron en DMA:30%SolutoI HS 15(p/v): Solución salina (20:20:60, en volumen) y se inyectan con una dosis de 1 mg/kg por la vena de la cola. Para el estudio de administración oral, los compuestos de prueba se disolvieron en 0,5%MC o PEG400/Phosal 50 PG/EtOH (30/60/10, en volumen) y se administraron a ratones

a 10 mg/kg o 30 mg/kg por sonda. Los animales se agruparán y tratarán de acuerdo con su peso corporal. En los puntos temporales posteriores a la dosificación (5 (sólo IV), 15 y 30 min y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración), se recolectarán muestras de sangre de rata de la JVC, se anestesiaron los ratones con isoflurano y se recolectarán muestras de sangre de la hemorragia orbital. Las muestras de sangre se recopilarán en un tubo EP recubierto de EDTA.K2 de 1,5 mL. Aproximadamente 50 µL de sangre (Ratón) y 150 µL de sangre (Rata) se recolectaron en cada punto de tiempo y colocados en hielo, luego se centrifugan a 5600 rpm 7 min a 4°C para obtener plasma. El plasma se transferirá a un tubo nuevo y almacenado a -20°C o hielo seco temporal. Las muestras se almacenarán a -80°C hasta el ensayo PK *ex vivo*.

[0832] Las concentraciones en plasma se determinaron por medio del siguiente método de procesamiento de la muestra y condiciones de medición. Se añadió una alícuota de 10 µL de muestra con 200 µL de IS (Terfenadina, 5 ng/mL) en ACN. La mezcla se sometió a vórtex durante 1 min y se centrifugó a 4000 rpm durante 10 min a 4°C. Se diluyó una alícuota de 80 µL de sobrenadante con 80 µL de agua, y la muestra mezclada se inyectó en cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, Triple Quad 5500) para su análisis. Cantidad de muestra inyectada: 2 µL. Monitor: MRM; Columna: Advanced Materials Technology, HALO AQ-C18 2,7µm 90Å, 50*2,1 mm; Temperatura de la columna: 40°C; Fase móvil A: H2O-0,1%FA, Fase móvil B: ACN-0,1%FA, Programa de gradiente: 15%B-15%B (0 min-0,3 min), 15%B-90%B (0,3 min-1,0 min), 90%B-90%B (1,0 min-1,8 min), 90%B-30%B (1,8 min-2,0 min), 30%B-30%B (2,0 min-2,5 min).

[0833] Estudios SW1990 PD:

[0834] A los ratones NCG hembra se les implantaron subcutáneamente 5×10^6 células SW1990 por 200 µL de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 350-450 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo, 30 o 100 mg/kg) por administración oral. Se recolectó plasma a las 0,5, 2, 4 y 7 horas, y tumor a las 7 horas después de la dosificación para determinar los niveles de exposición. Los fragmentos tumorales se congelaron a presión en tubos de homogeneización con nitrógeno líquido y se homogeneizaron con solución

amortiguadora de extracción de proteínas tisulares T-PER con inhibidores de la proteasa y la fosfatasa añadidos en fresco antes de su uso. A continuación, se analizaron los lisados tumorales para determinar la fosforilación de ERK1/2.

[0835] Estudios de eficacia SW1990:

[0836] A los ratones NCG hembra se les implantaron subcutáneamente 5×10^6 células SW1990 por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 150-250 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían el vehículo consistente en MC al 0,5% o los compuestos de ensayo a varias dosis (por ejemplo 30 o 100 mg/kg BID) por administración oral. Los animales fueron vigilados diariamente, los volúmenes tumorales se determinaron dos veces por semana en dos dimensiones utilizando un calibrador, y se expresaron en mm³ utilizando la fórmula: $V = 0,5(a \times b^2)$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. La regresión parcial (PR) se definió como un volumen tumoral inferior al 50% del volumen tumoral inicial el primer día de la dosis en tres mediciones consecutivas y la regresión completa (CR) se definió como un volumen tumoral inferior a 14 mm³ en tres mediciones consecutivas. Los datos se presentan como volumen tumoral medio $\pm$ error estándar de la media (SEM). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula mediante la siguiente fórmula:

tratado t = volumen tumoral tratado a tiempo t

[0837] Estudios SW620 PD:

[0838] A los ratones hembra NOD/SCID se les implantaron subcutáneamente 5×10^6 células SW620 por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 350-450 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5%

o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo, 30 o 100 mg/kg) por administración oral. Se recolectó plasma a las 0,5, 2, 4 y 8 horas, y tumor a las 4 y 8 horas después de la dosificación para determinar los niveles de exposición. Los fragmentos tumorales se congelaron a presión en tubos de homogeneización con nitrógeno líquido y se
5 homogeneizaron con solución amortiguadora de extracción de proteínas tisulares T-PER con inhibidores de la proteasa y la fosfatasa añadidos en fresco antes de su uso. A continuación, se analizaron los lisados tumorales para determinar la fosforilación de ERK1/2.

[0839] Estudios de eficacia SW620:

[0840] A los ratones hembra NOD/SCID se les implantaron subcutáneamente 5×10^6
10 células SW620 por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 150-250 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo 30 o 100 mg/kg BID) por administración
15 oral. Los animales fueron vigilados diariamente, los volúmenes tumorales se determinaron dos veces por semana en dos dimensiones utilizando un calibrador, y se expresaron en mm³ utilizando la fórmula: $V = 0,5(a \times b^2)$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. La regresión parcial (PR) se definió como un volumen tumoral inferior al 50% del volumen tumoral inicial el primer día de la dosis en tres mediciones consecutivas y la
20 regresión completa (CR) se definió como un volumen tumoral inferior a 14 mm³ en tres mediciones consecutivas. Los datos se presentan como volumen tumoral medio $\pm$ error estándar de la media (SEM). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\text{tratado } t) - (\text{tratado } t_0)}{(\text{placebo } t) - (\text{placebo } t_0)} \right) \right)$$

25 tratado t = volumen tumoral tratado a tiempo t
tratado t₀ = volumen tumoral tratado a tiempo 0
placebo t = volumen tumoral placebo a tiempo t
placebo t₀ = volumen tumoral placebo a tiempo 0

[0841] Estudios RKN PD:

30 **[0842]** A los ratones hembra NOD/SCID se les implantaron subcutáneamente 5×10^6

células RKN por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 350-450 mm^3 de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo, 30 o 100 mg/kg) por administración oral. Se recolectó plasma a las 0,5, 2, 4 y 8 horas, y tumor a las 4 y 8 horas después de la dosificación para determinar los niveles de exposición. Los fragmentos tumorales se congelaron a presión en tubos de homogeneización con nitrógeno líquido y se homogeneizaron con solución amortiguadora de extracción de proteínas tisulares T-PER con inhibidores de la proteasa y la fosfatasa añadidos en fresco antes de su uso. A continuación, se analizaron los lisados tumorales para determinar la fosforilación de ERK1/2.

[0843] Estudios de eficacia SW620:

[0844] A los ratones hembra NOD/SCID se les implantaron subcutáneamente 5×10^6 células RKN por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio $(\text{tratado } t) - (\text{tratado } t_0)$ entre 150-250 mm^3 de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente $(\text{placebo } t) - (\text{placebo } t_0)$ tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo 30 o 100 mg/kg BID) por administración oral. Los animales fueron vigilados diariamente, los volúmenes tumorales se determinaron dos veces por semana en dos dimensiones utilizando un calibrador, y se expresaron en mm^3 utilizando la fórmula: $V = 0,5(a \times b^2)$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. La regresión parcial (PR) se definió como un volumen tumoral inferior al 50% del volumen tumoral inicial el primer día de la dosis en tres mediciones consecutivas y la regresión completa (CR) se definió como un volumen tumoral inferior a 14 mm^3 en tres mediciones consecutivas. Los datos se presentan como volumen tumoral medio $\pm$ error estándar de la media (SEM). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento} = 100 \times \left(1 - \frac{(\text{treated } t) - (\text{treated } t_0)}{(\text{placebo } t) - (\text{placebo } t_0)} \right)$$

tratado t = volumen tumoral tratado a tiempo t

tratado t_0 = volumen tumoral tratado a tiempo 0

placebo t = volumen tumoral placebo a tiempo t

placebo t₀ = volumen tumoral placebo a tiempo 0

[0845] Estudios de AsPC-1 PD:

5 **[0846]** A los ratones BALB/c sin pelaje hembra se les implantaron subcutáneamente 3×10^6 células AsPC-1 por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 350-450 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo, 30 o 100 mg/kg) por
10 administración oral. Se recolectó plasma a las 0,5, 2, 4 y 8 horas, y tumor a las 4 y 8 horas después de la dosificación para determinar los niveles de exposición. Los fragmentos tumorales se congelaron a presión en tubos de homogeneización con nitrógeno líquido y se homogeneizaron con solución amortiguadora de extracción de proteínas tisulares T-PER con inhibidores de la proteasa y la fosfatasa añadidos en fresco antes de su uso. A continuación,
15 se analizaron los lisados tumorales para determinar la fosforilación de ERK1/2.

[0847] Estudios de eficacia AsC-1:

20 **[0848]** A los ratones BALB/c sin pelaje hembra se les implantaron subcutáneamente 3×10^6 células AsPC-1 por 200 μ L de PBS/matrigel en el flanco derecho. Después de la inoculación, cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de aproximadamente 150-250 mm³ de tamaño, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento. Los ratones distribuidos aleatoriamente recibirían una dosis única de vehículo que consiste en MC al 0,5% o compuestos de prueba a varias dosis (por ejemplo 30 o 100 mg/kg BID) por administración oral. Los animales fueron vigilado: $(tratado\ t) - (tratado\ t_0)$ úmenes tumorales se determinaron dos veces por semana en dos d. $(placebo\ t) - (placebo\ t_0)$ un calibrador, y se
25 expresaron en mm³ utilizando la fórmula: $V = 0,5(a \times b^2)$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. La regresión parcial (PR) se definió como un volumen tumoral inferior al 50% del volumen tumoral inicial el primer día de la dosificación en tres mediciones consecutivas y la regresión completa (CR) se definió como un volumen tumoral inferior a 14 mm³ en tres mediciones consecutivas. Los datos se presentan como volumen
30 tumoral medio $\pm$ error estándar de la media (SEM). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento} = 100 \times \left(1 - \frac{((treated\ t) - (treated\ t_0))}{((placebo\ t) - (placebo\ t_0))} \right)$$

tratado t = volumen tumoral tratado a tiempo t

tratado t₀ = volumen tumoral tratado a tiempo 0

placebo t = volumen tumoral placebo a tiempo t

placebo t₀ = volumen tumoral placebo a tiempo 0

[0849] Ensayo hERG

[0850] El hERG (el gen humano relacionado con el éter-a-go-go) codifica el canal de potasio de activación rápida (IKr) que contribuye a la repolarización del potencial de acción cardíaco. El bloqueo del canal hERG puede llevar a una prolongación del QT en el electrocardiograma conocida como síndrome de QT largo. La repolarización ventricular retardada inducida por fármacos puede desencadenar en algunos casos una arritmia mortal-taquicardia ventricular apical torsional. Alrededor del 25-40% de los principales compuestos farmacológicos muestran riesgos potenciales de dependencia del hERG en diverso grado, y muchos fármacos se retiran del mercado debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.

[0851] Antes de probar la corriente hERG, el control en blanco se diluirá con el volumen apropiado de solución extracelular para hacer la solución de trabajo de control. Las soluciones madre del control positivo y del artículo de prueba se tomarán de -20°C, se descongelarán y se diluirán con un volumen apropiado de solución extracelular para hacer la solución de trabajo.

[0852] La solución de trabajo para el artículo de prueba a la concentración más alta se diluirá con solución extracelular a partir de la solución madre o la solución madre deberá diluirse primero con DMSO. Para otras concentraciones de prueba del artículo de prueba, se harán diluciones seriadas con DMSO y luego se prepararán las soluciones de trabajo con solución extracelular. La concentración de DMSO en las soluciones de trabajo finales será del 0,3%. La información específica de la preparación se registrará en el formulario de preparación de la solución de trabajo compuesta. Finalmente, todas las soluciones de trabajo del artículo de prueba se someterán a ultrasonidos durante 20 minutos antes de realizar el experimento de patch clamp.

[0853] La solución madre de control en blanco (DMSO) se mantendrá a temperatura ambiente. La solución de trabajo del control en blanco se preparará el día de la prueba y se

mantendrá a temperatura ambiente. La solución madre del control positivo y la solución madre del artículo de prueba se conservarán a -20°C. Las soluciones de trabajo del control positivo y del artículo de prueba se prepararán el día de la prueba y se mantendrán a temperatura ambiente.

5 **[0854]** Las concentraciones de los artículos de prueba se configurarán automáticamente para 30, 10, 3, 1 y 0,3 μ M. El control en blanco será DMSO al 0,3%, y las concentraciones del control positivo (Cisaprida) serán 1000, 100, 10, 1, 0,1 nM.

[0855] Para el registro electrofisiológico en este estudio se utilizará el sistema automatizado de patch clamp QPatch 48X (Sophion).

10 **[0856]** Se colocan las células preparadas en la centrifugadora del plano de trabajo Qpatch, se lavan las células con múltiples centrifugados/suspensiones y se sustituye el medio de cultivo celular por solución extracelular. Se toma una placa MTP-96 y se coloca en la posición de la fuente MTP. Se toma un chip QPlate y se coloca en la posición de fuente Qplate. El lector de códigos de barras escanea el código de barras de la placa MTP-96 y del
15 chip QPlate y el brazo de agarre los toma hasta la posición de medición. La solución intracelular y extracelular del depósito de solución salina se añadirá al pocillo de solución salina intracelular, al pocillo de células y al pocillo de compuestos del chip QPlate. Para la medición, todos los puntos de medición de QPlate se someterán al control de calidad inicial. El proceso de control de calidad incluye la aspiración de la suspensión celular del contenedor de
20 células de la centrifugadora, el posicionamiento de las células en el orificio del chip mediante el controlador de presión, el establecimiento de un sellado de alta resistencia y la formación de un modo de registro de células enteras. Una vez obtenido un valor de referencia de corriente de control estable, se aplicará el artículo de prueba a las células mediante aspiración secuencial desde la placa MTP-96 en orden de concentración. La corriente hERG se
25 registrará utilizando la técnica de patch clamp de células enteras a un potencial de mantenimiento de -80 mV y luego se despolarizará a -50 mV durante 0,5 segundos para probar la corriente de fuga. A continuación, el voltaje se despolarizará a 30 mV durante 2,5 segundos. El pico de corriente de cola se inducirá mediante un pulso de repolarización a -50 mV durante 4 segundos. Este protocolo se repetirá a intervalos de 10 s para observar el
30 efecto del artículo de prueba sobre la corriente de cola hERG. Los datos serán recopilados por la estación de cribado QPatch y almacenados en el servidor de base de datos QPatch.

5

[0857]En el experimento, cada concentración de fármaco se aplicará dos veces registrando un periodo de al menos 5 min. Las soluciones de control y de prueba se aplicarán a las células secuencialmente de baja a alta concentración. La corriente de cada célula detectada en la solución extracelular sin compuesto se utilizará como su propio control en blanco.

[0858]Se calculará el valor IC₅₀ y se ajustará la curva dosis-respuesta utilizando la ecuación de regresión no lineal anterior, donde IC₅₀ es la concentración inhibitoria media máxima. El cálculo de la IC₅₀ y el ajuste de la curva se realizarán utilizando el software GraphPad Prism.

10

Tablas de actividades

[0859]Cada uno de los compuestos de las Tablas 4 y 5 se probó en uno o más de los ensayos bioquímicos proporcionados en el presente documento y se comprobó que tenían actividad en ellos.

[0860]Tabla 4

Ejemplo No.	Ensayo IC50 de desplazamiento de sonda KRAS ^{WT} (nM)	Ensayo IC50 de desplazamiento de sonda KRAS ^{G12V} (nM)	SW620 pERK IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	11	3,2	624
Ejemplo 2	4,0	3,6	255
Ejemplo 3	29	15	402
Ejemplo 4	7,3	8,1	549
Ejemplo 5	1,3	0,87	288
Ejemplo 6	5,0	1,8	63
Ejemplo 7	5,1	2,5	586
Ejemplo 8	16	9,9	716
Ejemplo 9	10	5,2	249
Ejemplo 10	3,0	1,4	103
Ejemplo 11	16	16	624

Ejemplo 12	4,2	3,2	152
Ejemplo 13	1,5	1,4	141
Ejemplo 14	30	13	414
Ejemplo 15	13	8,6	371
Ejemplo 16	2,6	1,4	50
Ejemplo 18	1,3	0,84	55
Ejemplo 19	0,66	0,65	22
Ejemplo 21	3,4	1,7	26
Ejemplo 22	12	6,8	303
Ejemplo 23	18	9,2	338
Ejemplo 24	4,2	2,6	95
Ejemplo 26	1,3	0,79	32
Ejemplo 28	3,2	2,5	206
Ejemplo 29	1,7	0,95	56
Ejemplo 30	1,1	0,63	13

Ejemplo 31	0,8	0,51	32
Ejemplo 32	11	3,4	133
Ejemplo 33	0,53	0,39	17
Ejemplo 34	1,0	0,59	13
Ejemplo 35	0,76	0,47	26
Ejemplo 45	4,6	2,7	82
Ejemplo 46	0,58	0,48	37
Ejemplo 47	0,84	0,61	73
Ejemplo 49	0,57	0,54	8,4
Ejemplo 50	0,61	0,61	28
Ejemplo 51	0,67	0,5	9,3
Ejemplo 52	8,1	6,5	158
Ejemplo 53	1,9	0,63	26
Ejemplo 54	3,4	1,7	51
Ejemplo 55	0,87	0,57	41

Ejemplo 56	2,0	1,2	33
Ejemplo 57	2,4	0,83	41
Ejemplo 58	0,63	0,49	29
Ejemplo 59	0,58	0,42	7,3
Ejemplo 60	1,6	0,63	20
Ejemplo 61	0,81	0,8	22
Ejemplo 62	0,54	0,25	5,5
Ejemplo 63	2,7	1,1	25
Ejemplo 64	0,23	0,25	6,4
Ejemplo 65	0,61	0,47	8,9
Ejemplo 66	0,58	0,47	5,8
Ejemplo 67	0,87	0,65	12
Ejemplo 68 Isómero 1	0,93	1,8	51
Ejemplo 68 Isómero 2	0,69	0,51	1,4

[0861] Tabla 5

Ejemplo No.	Ensayo IC50 de desplazamiento de sonda KRAS ^{WT} (nM)	Ensayo IC50 de desplazamiento de sonda KRAS ^{G12D} (nM)	AsPC-1 pERK IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2	4,0	6,2	594
Ejemplo 10	3,0	1,1	123
Ejemplo 17	188	9,6	
Ejemplo 20	13	0,43	1010
Ejemplo 27	2,9	0,95	836
Ejemplo 30	1,0	0,31	11
Ejemplo 31	0,8	0,43	40
Ejemplo 34	1,0	0,59	25
Ejemplo 35	0,76	0,33	22
Ejemplo 36	30	1,1	2165
Ejemplo 37	8,7	2,3	639
Ejemplo 38	10	0,38	102
Ejemplo 39	170	3,9	1782
Ejemplo 40	166	7,6	2004
Ejemplo 41	270	34	
Ejemplo 42	1,4	0,17	141
Ejemplo 43	2,1	0,73	92
Ejemplo 44	3,4	0,65	184
Ejemplo 48	28	20	3383
Ejemplo 49	0,57	0,27	7,6
Ejemplo 51	0,67	0,28	30
Ejemplo 59	0,58	0,32	16
Ejemplo 61	0,81	0,57	23
Ejemplo 62	0,54	0,23	12
Ejemplo 64	0,23	0,10	7,9
Ejemplo 65	0,61	0,27	17
Ejemplo 68	0,69	0,14	6,9

Isómero 2			
-----------	--	--	--

[0862] Como demuestran los datos de las Tablas 2-3, los inventores descubrieron de forma sorprendente e inesperada que los compuestos ejemplares de las Tablas 2-3 modulan o inhiben la actividad de KRAS G12D y/o G12V.

[0863] Se han citado varias referencias, cuyas descripciones se incorporan al presente
5 documento por referencia en su totalidad.