PROTACS DEGRADADORES DE KRAS BASADOS EN CEREBLON Y USOS RELACIONADOS CON LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 63/592,814 presentada el 24 de octubre de 2023, la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 63/486,528 presentada el 23 de febrero de 2023 y la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 63/481,672, presentada el 26 de enero de 2023, las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Las ligasas de ubiquitina E3 como Cereblon confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por lo tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores del proteasoma generales debido a su especificidad por ciertos sustratos de proteínas. Los compuestos bifuncionales, tales como los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos núms. 2015/0291562 y 2014/0356322 (ambas incorporadas en la presente descripción como referencia), funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ligasa de ubiquitina E3 para la ubiquitinación y degradación. En particular, estas publicaciones describen compuestos quiméricos bifuncionales o dirigidos a la proteólisis (degradadores de proteínas PROTAC®), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y proteínas, que después se degradan a través del sistema proteasoma. Estos compuestos bifuncionales funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ligasa de ubiquitina E3 para su degradación. En particular, las publicaciones describen compuestos quiméricos bifuncionales o dirigidos a la proteólisis (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que después se degradan y/o se inhiben de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales.

El gen del sarcoma de Kirsten de rata (*KRAS*) es un oncogén que codifica KRas, que es una proteína de transducción de señales de GTPasa pequeña. Las proteínas Ras se asocian con la membrana plasmática y actúan como interruptores en la transducción de señales extracelulares a respuesta intracelular, de esta manera regulan, por ejemplo, la división celular. Se conocen numerosas mutaciones de activación o de ganancia de función del gen KRas, y de hecho, KRas es el gen más frecuentemente mutado en el cáncer. Las mutaciones de KRas con ganancia de función se encuentran

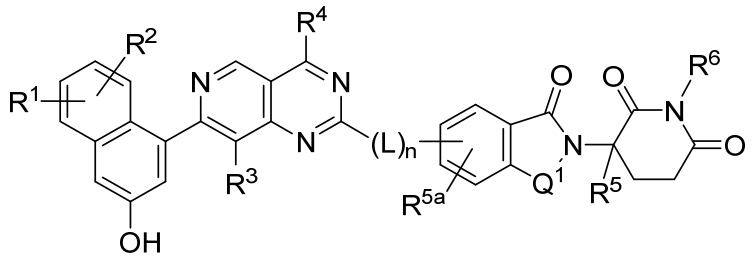
en aproximadamente el 30 % de todos los cánceres humanos, que incluyen, por ejemplo, cáncer pancreático (>80 %), cáncer de colon (aproximadamente 40–50 %), cáncer de pulmón (aproximadamente 30–50 %), cáncer de pulmón de células no pequeñas, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama. Estas mutaciones activadoras afectan la capacidad de KRas para cambiar entre los estados activo e inactivo. Se han establecido funciones clave para KRas mutante en el inicio, mantenimiento, progresión y metástasis de diversos cánceres, y las mutaciones se correlacionan frecuentemente con un mal pronóstico y una resistencia aumentada a la quimioterapia y las terapias biológicas, que incluyen, por ejemplo, terapias que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, a pesar de su papel clave y altas tasas de prevalencia en el cáncer, existe una ausencia de terapias efectivas que se dirijan directamente a este oncogén, lo que lleva a que se considere "resistente a fármacos".

Por lo tanto, existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos efectivos para enfermedades asociadas con la sobreexpresión, agregación y/o sobreactivación de KRas.

COMPENDIO

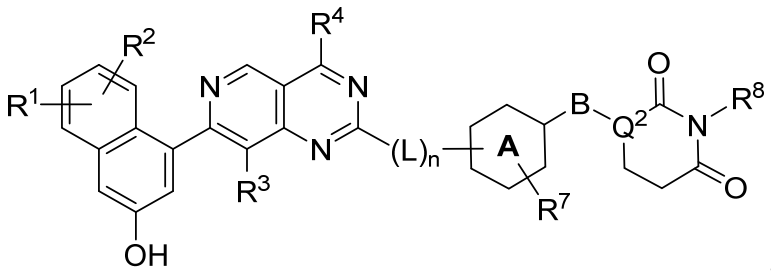
En la presente descripción se proporcionan compuestos que se dirigen a KRas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento del cáncer.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I–IV:



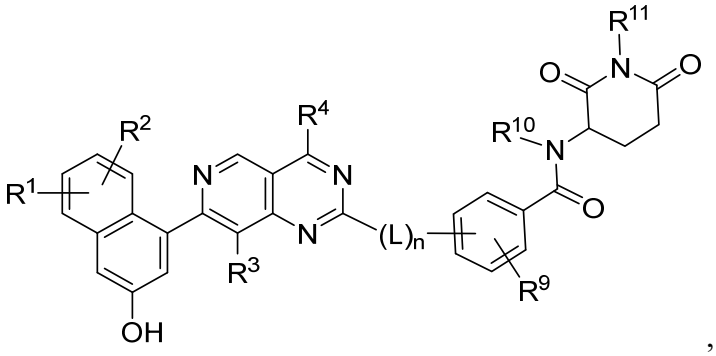
,

(I)

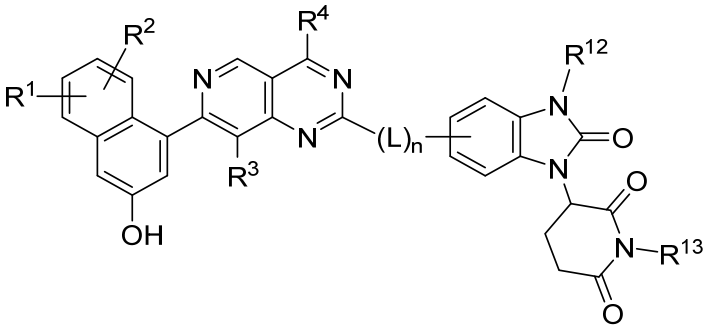


,

(II)



(III)

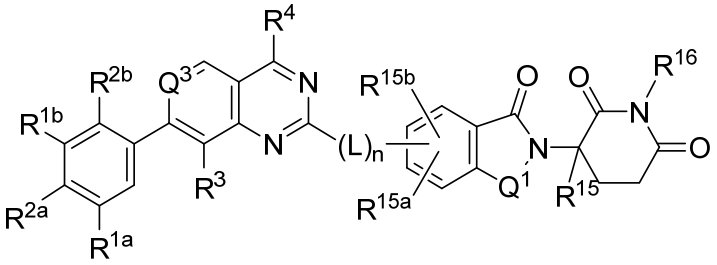


o

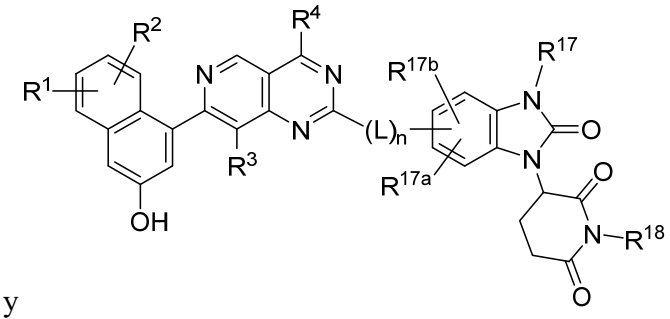
(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables se definen en la presente descripción.

En la presente descripción también se proporcionan compuestos de la Fórmula V y VI:



(V),

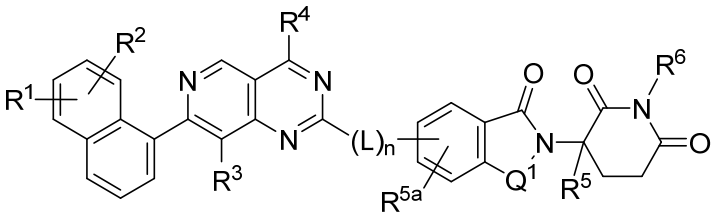


y

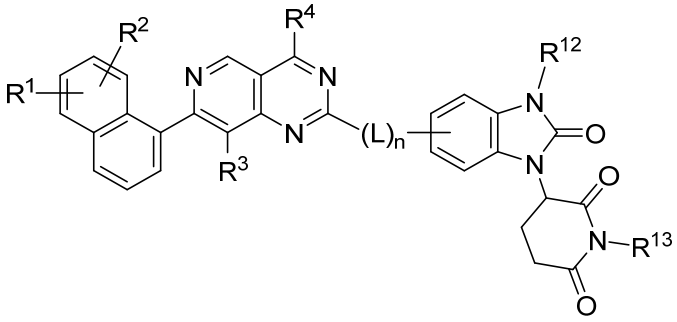
(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, en la presente descripción se proporcionan compuestos de la Fórmula AI o AIV:



(AI)

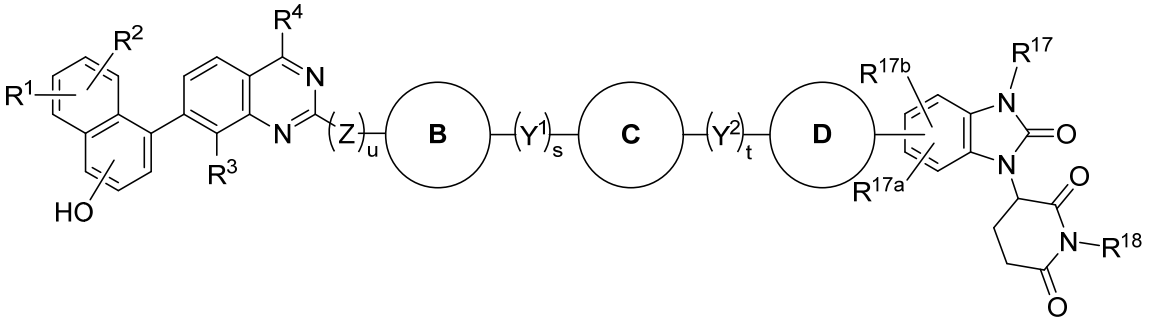


o

(AIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

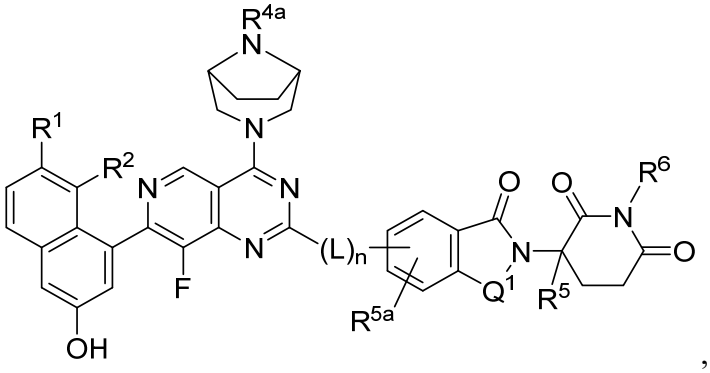
En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula VII:



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

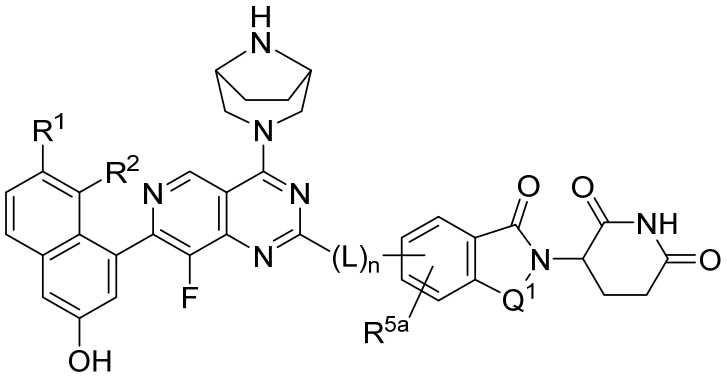
En modalidades, el compuesto de la Fórmula I tiene una estructura de la Fórmula IA:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

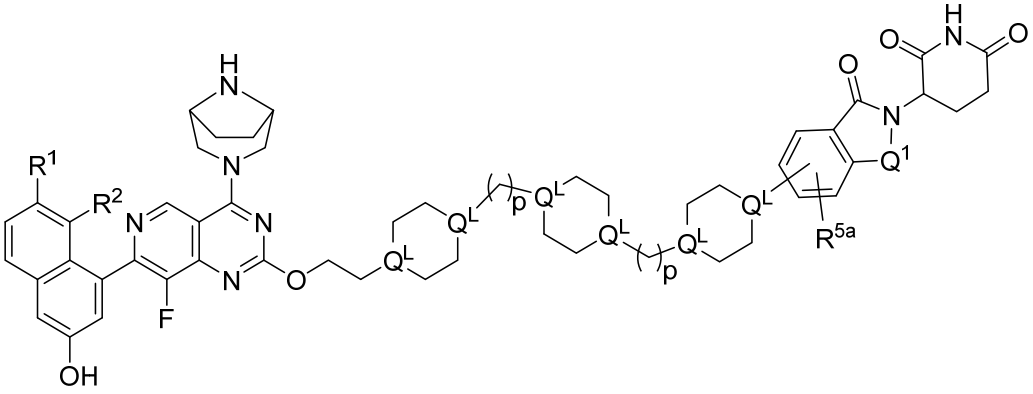
En modalidades, el compuesto de la Fórmula I tiene una estructura de la Fórmula IB:



(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

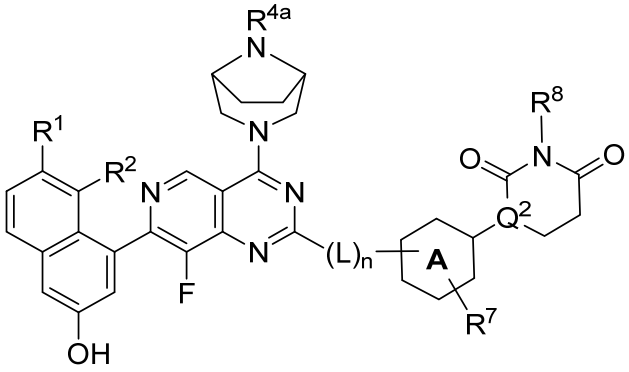
En modalidades, el compuesto de la Fórmula I tiene una estructura de la Fórmula IB-i:



(IB-i)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula II tiene una estructura de la Fórmula IIA:

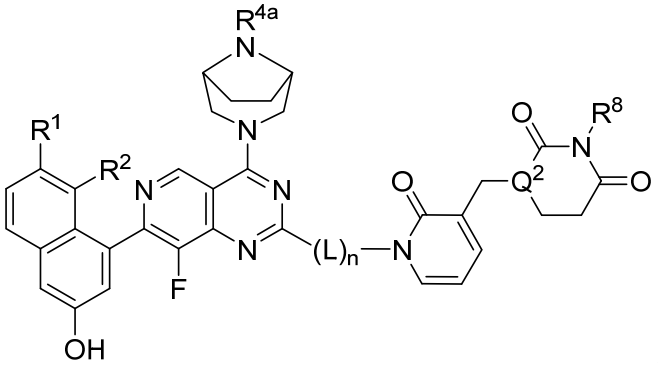


,

(IIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula II tiene una estructura de la Fórmula IIB:

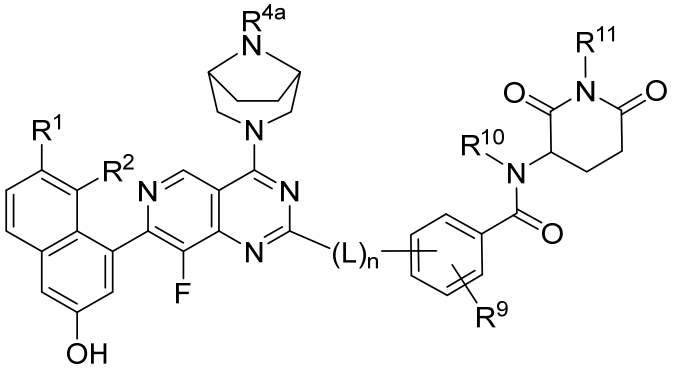


,

(IIB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula III tiene una estructura de la Fórmula IIIA:

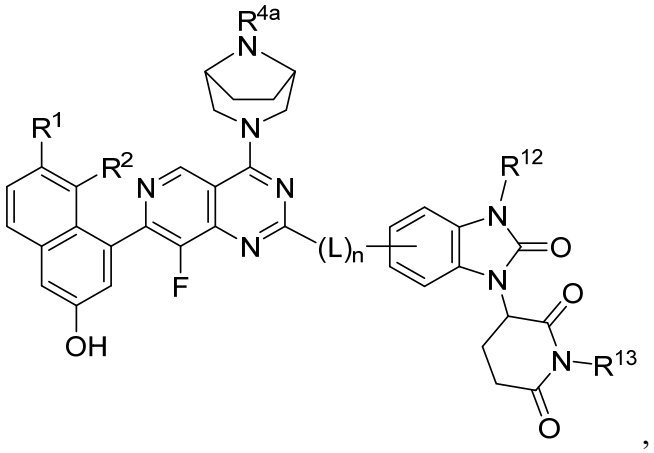


,

(IIIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IV tiene una estructura de la Fórmula IVA:

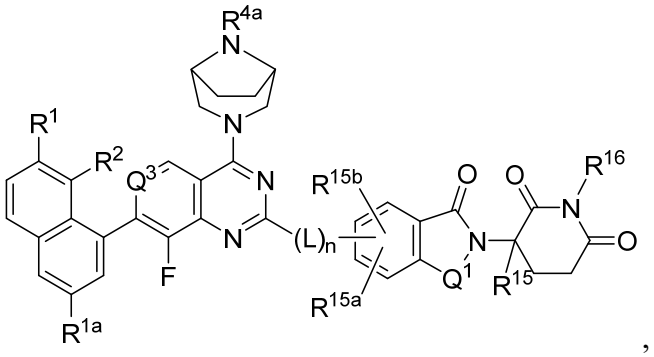


,

(IVA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula V tiene una estructura de la Fórmula VA:

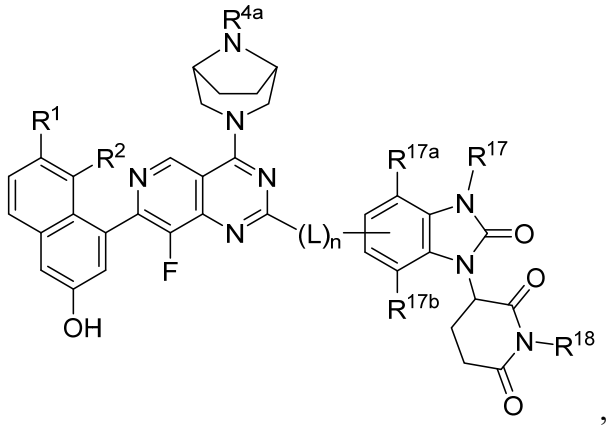


,

(VA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

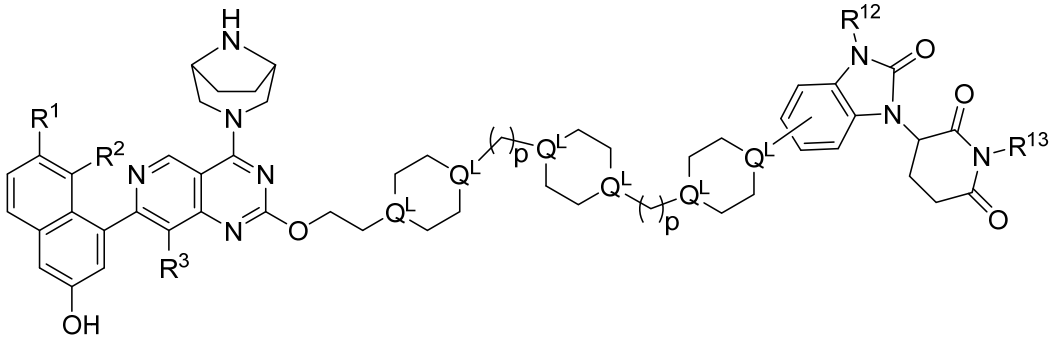
En modalidades, el compuesto de la Fórmula VI tiene una estructura de la Fórmula VIA:



(VIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto más, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula IVB:



(IVB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para tratar o mejorar un estado o condición de enfermedad que se modulan a través de o se relacionan causalmente con la proteína diana, por ejemplo, KRas.

Adicionalmente, en la presente descripción se proporcionan métodos que comprenden tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para regular la actividad de la proteína KRas que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o una sal farmacéutica de estos, o una composición farmacéutica

que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para regular la actividad de la proteína cereblon que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o una sal farmacéutica de estos, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para degradar una proteína diana en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos acompañantes, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran varias modalidades de la presente descripción y, junto con la descripción, ayudan a explicar los principios de la descripción. Los dibujos son solo con el fin de ilustrar una modalidad de la descripción y no deben interpretarse como limitantes de la descripción. Otros objetos, características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras acompañantes que muestran modalidades ilustrativas de la descripción.

La Figura 1 ilustra la degradación con HiBiT de diversas células con KRAS tratadas con el compuesto 69.

La Figura 2 ilustra la ubiquitinación libre de células de KRAS G12D tratadas con un compuesto de acuerdo con una o más modalidades de la presente descripción.

Figuras 3A y 3B (A) Proliferación en células AsPC-1 tratadas con el compuesto 69 G12D, el compuesto 69 inactivo para E3 y un control. (B) Proliferación en diversos tipos de células tratadas con el compuesto 69 activo.

Figuras 4A y 4B (A) Supresión de pERK en esferoides de AsPC-1 tratados con el compuesto 69 G12D a lo largo del tiempo. (B) Supresión de pERK en esferoides de AsPC-1 tratados con el compuesto 69 inactivo para E3 a lo largo del tiempo.

La Figura 5 ilustra la actividad de caspasa 3/7 en esferoides de GP2d tratados con el compuesto 69 G12D, el compuesto 69 inactivo para E3 y el compuesto 69 inactivo para KRAS después de 16 horas.

Figuras 6A y 6B (A) Niveles de KRAS e inducción de cPARP en tumores de GP2d tratados con una dosis única del compuesto 69 G12D. (B) Concentración tumoral y niveles de KRAS en tumores de GP2d tratados con una dosis única del compuesto 69 G12D.

Las Figuras 7A y 7B (A) son un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de GP2d después del tratamiento con vehículo o el compuesto 69. (B) XB es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de GP2d después del tratamiento con vehículo o el compuesto 102.

La Figura 8 es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de LS180 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 102.

La Figura 9A y Figura 9B (A) es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de AsPC-1 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 69. (B) es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de AsPC-1 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 102.

La Figura 10A y 10B (A) es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de SW1990 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 69. (B) es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de SW1990 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 102.

La Figura 11 es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de HPAC después del tratamiento con vehículo o el compuesto 69.

La Figura 12 es un gráfico de los volúmenes de crecimiento de tumores de Panc04.03 después del tratamiento con vehículo o el compuesto 69.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Más abajo se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos y las composiciones descritos en la presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limite de cualquier otra manera en instancias específicas, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción generalmente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente descripción y los

procedimientos de laboratorio en cultivo celular, genética molecular, química orgánica, y química peptídica son los conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

Los compuestos específicos de la presente invención pueden identificarse en la presente memoria descriptiva mediante el nombre químico y/o la estructura química. En caso de cualquier conflicto entre el nombre químico y la estructura química, prevalecerá la estructura química.

Como se usa en la presente, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. Además, el uso del término “que incluye” así como también otras formas, tales como “incluir”, “incluye” e “incluidos”, no es limitante.

Como se usa en la presente, el término “aproximadamente” será comprendido por los expertos en la técnica y variará en cierta medida en el contexto en el que se usa. Como se usa en la presente cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal, y similares, el término “aproximadamente” pretende abarcar variaciones de ±20 % o ±10 %, que incluyen ±5 %, ±1 %, y ±0.1 % del valor especificado, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos descritos.

El término “administración” o similar, como se usa en la presente, se refiere a proporcionar un agente terapéutico a un sujeto. Existen múltiples técnicas para administrar un agente terapéutico en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftalmológica, pulmonar y tópica.

El término “tratar”, “tratado”, “que trata” o “tratamiento” incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se está tratando. En ciertas modalidades, el tratamiento comprende aliviar los síntomas del cáncer.

Como se usa en la presente, el término “prevenir” o “prevención” significa que no se desarrolla ningún trastorno o enfermedad si no se había producido ninguno, o que no se desarrolla ningún trastorno o enfermedad adicional si ya se había producido el trastorno o enfermedad. También se considera la capacidad de uno de prevenir algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

Como se usa en la presente, el término “célula” se refiere a una célula que es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

Como se usa en la presente, el término “sujeto” se refiere a un ser humano o un mamífero no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y marinos. Preferentemente, el sujeto es humano.

Como se usa en la presente, los términos “cantidad efectiva”, “cantidad farmacéuticamente efectiva” y “cantidad terapéuticamente efectiva” se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica adecuada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica mediante el uso de experimentación de rutina.

Como se usa en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseados o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto original se modifica mediante la conversión de un resto ácido o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” no se limita a una sal mono o 1:1. Por ejemplo, “sal farmacéuticamente aceptable” también incluye bis-sales, tales como una sal de bis-clorhidrato. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término “composición” o “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la descripción con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftalmológica, pulmonar y tópica.

Como se usa en la presente, el término “portador farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, estabilizador, agente de dispersión, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, solvente o material de encapsulación líquido o sólido, involucrado en el transporte de un compuesto útil dentro de la descripción dentro o al sujeto de manera que pueda realizar su función prevista. Típicamente, tales construcciones se portan o transportan desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, que incluye el compuesto útil dentro de la descripción, y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras supositorias; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes activos en la superficie; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón con fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se usa en la presente, “portador farmacéuticamente aceptable” también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardadores de la absorción, y similares que son compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la presente descripción y son fisiológicamente aceptables para el sujeto. Los compuestos activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones. El “portador farmacéuticamente aceptable” puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del

compuesto descrito en la presente descripción. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora en la presente descripción por referencia.

Como se usa en la presente, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, alquilo C_{1-6} significa un alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono) e incluye cadenas lineales y ramificadas. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc butilo, pentilo, neopentilo y hexilo. Otros ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo y n-hexilo.

El término "alquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "alquenilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquenilo que tiene n a m carbonos. En algunas modalidades, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

El término "alquinilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H sustituido por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquinilo que tiene n a m carbonos. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más sustituyentes halo, en donde alquilo y halo son como se definen en la presente descripción. Haloalquilo incluye, a manera de ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, bromoetilo, clorofluoroetilo y similares.

Como se usa en la presente, el término “halo” o “halógeno” solo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique de cualquier otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia, flúor o cloro.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilo” significa un sistema carbocíclico no aromático que está completamente saturado y que tiene 1, 2 o 3 anillos en donde tales anillos pueden fusionarse. El término “fusionado” significa que un segundo anillo está presente (es decir, unido o formado) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El cicloalquilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden tener naturaleza con puente o espirocíclicas con cada anillo individual dentro del biciclo que varía de 3-8 átomos. El término “cicloalquilo” incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[3.3]heptanilo y biciclo[1.1.1]pentilo. En modalidades, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C_{3-10}. En otra modalidad, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C_{3-6}.

Como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” significa un sistema carbocíclico no aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que tiene 1, 2 o 3 anillos en donde tales anillos pueden fusionarse, en donde fusionado se definió anteriormente. El término “heterocicloalquilo” incluye compuestos insaturados tales como dihidropiridinilo, dihidropiridazinilo, dihidropirimidinilo y dihidropirazinilo. Heterocicloalquilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden tener naturaleza con puente o espirocíclicas con cada anillo individual dentro del biciclo que varía de 3-8 átomos, y que contiene 0, 1 o 2 átomos de N, O o S. El término “heterocicloalquilo” incluye ésteres cíclicos (es decir, lactonas) y amidas cíclicas (es decir, lactamas) y también incluye específicamente, pero no se limita a, epoxidilo, oxetanilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidropiranilo (es decir, oxanilo), piranilo, dioxanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,3-oxazinanilo, 1,3-tiazinanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabiciclo[2.1.1]-hexanilo, 6-azabiciclo[3.1.1] heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-7-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxaspiro[3.5]nonanilo, 3-oxaspiro[5.3]nonanilo y 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 3–12 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a

heterocicloalquilo de 6–12 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 3–10 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 6–8 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 6 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 7 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 9 miembros. En modalidades, heterocicloalquilo se refiere a heterocicloalquilo de 9 miembros.

Un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heterocicloalquilos de anillo de 6 miembros ilustrativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, dioxanil tianilo, ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y dihidropiridinilo.

Un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros es un grupo heteroarilo que tiene siete átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heterocicloalquilos de anillo de 7 miembros ilustrativos incluyen azepinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxatiepanilo, diazaspiro[3.3]heptanilo y azaspiro[3.3]heptanilo.

Un anillo heterocicloalquilo de 9 miembros es un grupo heterocicloalquilo que tiene nueve átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heterocicloalquilos de anillo de 9 miembros ilustrativos son 2-azaspiro[3.5]nonanilo y 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo.

Un anillo heterocicloalquilo de 11 miembros es un grupo heteroarilo que tiene once átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heterocicloalquilos de anillo de 11 miembros ilustrativos incluyen 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo y 3-azaspiro[5.5]undecanilo.

Como se usa en la presente, el término “aromático” se refiere a un carbociclo o heterociclo con uno o más anillos poliinsaturados y que tienen carácter aromático, es decir, que tienen (4n + 2) electrones π (pi) deslocalizados, donde n es un número entero.

Como se usa en la presente, el término “arilo” significa un sistema carbocíclico aromático que contiene 1, 2 o 3 anillos, en donde tales anillos pueden fusionarse, en donde fusionado se definió anteriormente. Si los anillos se fusionan, uno de los anillos debe estar completamente insaturado y el(los) anillo(es) fusionado(s) puede(n) estar completamente saturado(s), parcialmente insaturado(s) o completamente insaturado(s). El término “arilo” incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo,

indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En modalidades, los grupos arilo tienen de seis a diez átomos de carbono. En modalidades, los grupos arilo tienen de seis a dieciséis átomos de carbono. En modalidades, el grupo arilo tiene de seis a diez átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" significa un sistema carbocíclico aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y que tiene 1, 2 o 3 anillos en donde tales anillos pueden fusionarse, en donde fusionado se definió anteriormente. El término "heteroarilo" incluye, pero no se limita a, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[c]piridinilo, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo. En la modalidad, heteroarilo es heteroarilo de 5-10 miembros. En modalidades, heteroarilo es heteroarilo de 5-7 miembros. En modalidades, heteroarilo es heteroarilo de 6-7 miembros. En modalidades, heteroarilo es heteroarilo de 6 miembros.

Un anillo heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de 5 miembros ilustrativos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) de los átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de 6 miembros ilustrativos son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isoindolilo y piridazinilo.

Debe entenderse que si un resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede unirse o unirse de cualquier otra manera a un resto designado a través de átomos de anillo diferentes (es decir, mostrados o descritos sin la indicación de un punto de unión específico), entonces se pretenden todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno

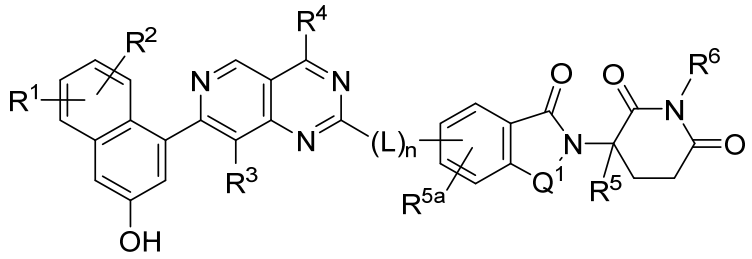
trivalente. Por ejemplo, el término “piridinilo” significa 2-, 3- o 4-piridinilo, el término “tienilo” significa 2- o 3-tienilo, etcétera.

El término “seleccionado independientemente” se usa en la presente descripción para indicar que, para una variable que se produce en más de una ubicación en un género, la identidad de la variable se determina por separado en cada instancia. Por ejemplo, si R^x aparece como un sustituyente en dos átomos diferentes, las dos instancias de R^x pueden ser el mismo resto o restos diferentes. Lo mismo sucede si un solo átomo se sustituye con más de una instancia de R^x. La identidad de R^x en cada instancia se determina independientemente de la identidad del/de los otro/s.

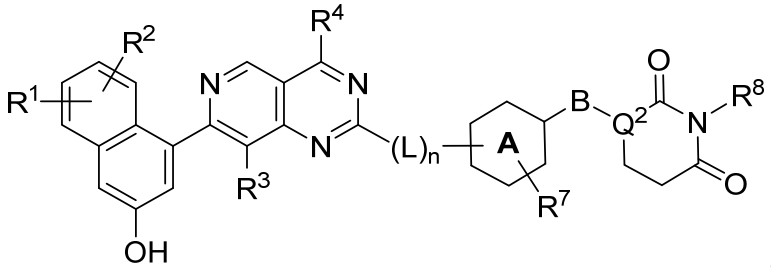
Compuestos

En la presente descripción se proporcionan compuestos que se dirigen a Kras y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento del cáncer.

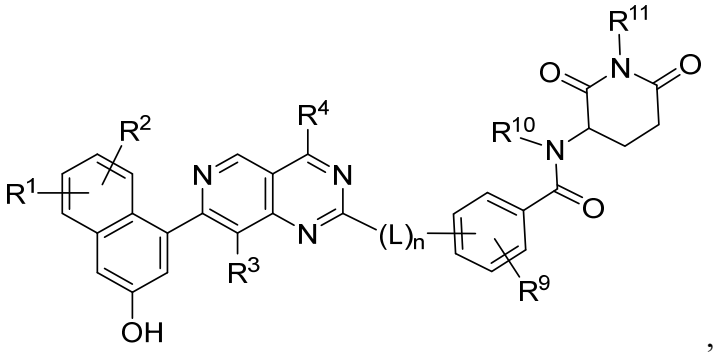
En particular, en la presente descripción se proporcionan compuestos de una cualquiera de las Fórmulas I–IV:



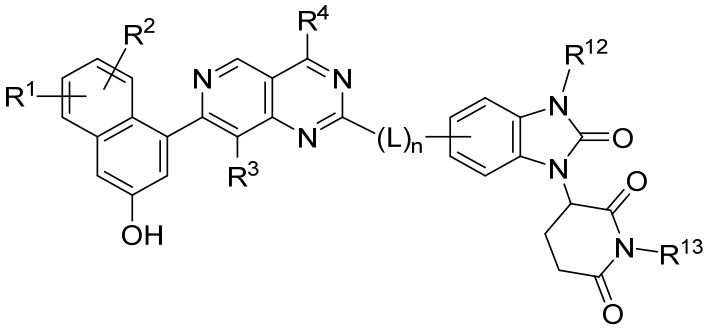
(I)



(II)



(III)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

Q^2 es CR^{14} o N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo C_6 y heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En modalidades de las Fórmulas I–IV,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de las Fórmulas I–IV,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

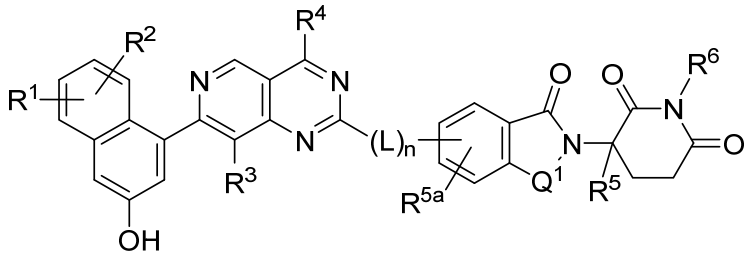
El anillo A es fenilo o heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En una modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula I,



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

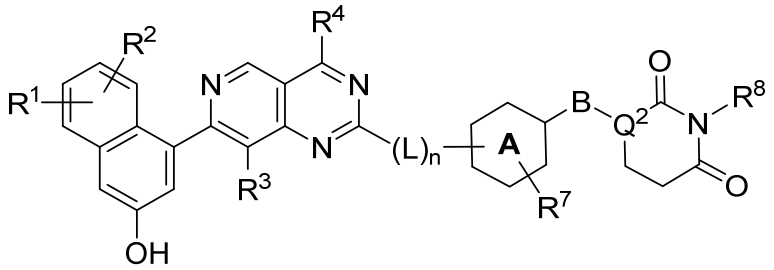
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En otra modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula II,



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^8 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

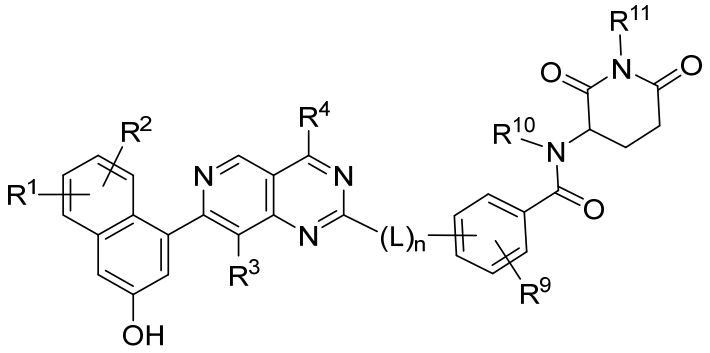
El anillo A es fenilo o heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En aún otra modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula III,



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

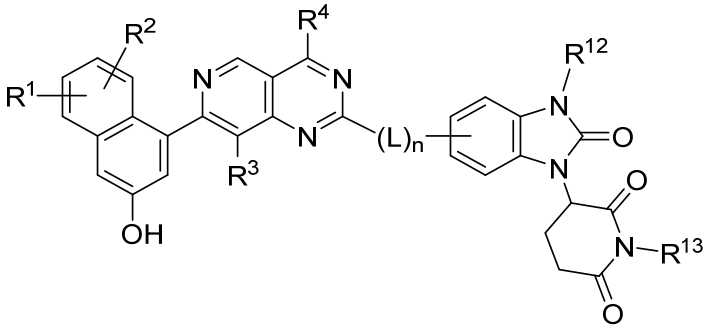
R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C1-6, alcoxi C1-6, O, C(O), N(H), N(alquilo C1-6), cicloalquilo C4-7, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C1-6; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En aún otra modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula IV,



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

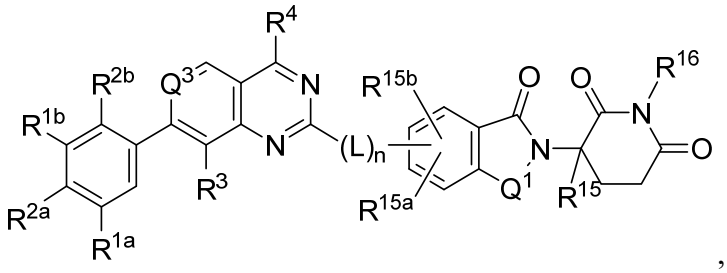
R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

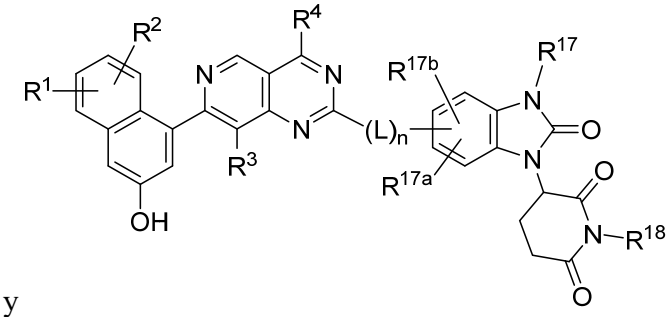
cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. También se proporcionan en la presente descripción compuestos de la Fórmula V y VI:



,

(V),



y ,

(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

Q^3 es CR^{14} o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de OH, H y halo;

R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de halo y cicloalquilo C_{3-6},

o R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un arilo C_{8-12}, en donde el arilo C_{8-12} se sustituye opcionalmente con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

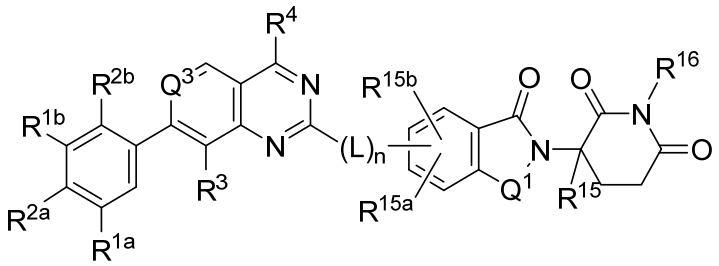
cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15}, R^{16}, R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En una modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula V,



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^3 es CH o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de H, OH y halo;

R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un naftilo sustituido con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

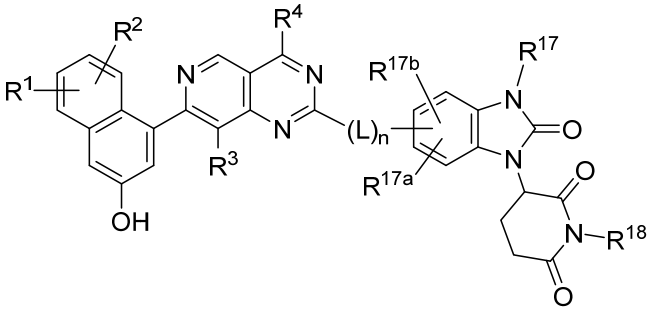
R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

R^{15a} y R^{15b} se seleccionan cada uno independientemente de halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En otra modalidad, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula VI,



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

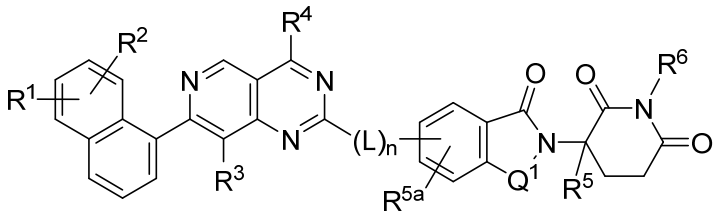
cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

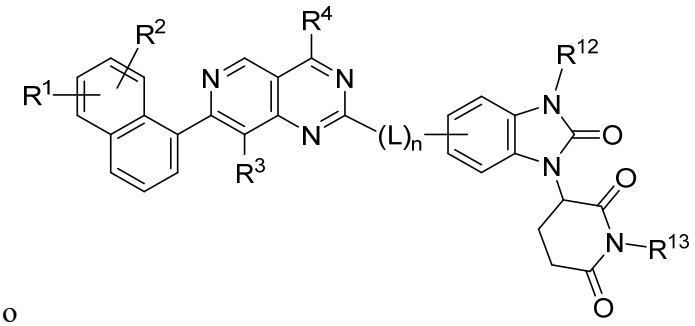
cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En un aspecto, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula AI o AIV:



(AI)



o

(AIV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

Q^2 es CR^{14} o N;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente halo o alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

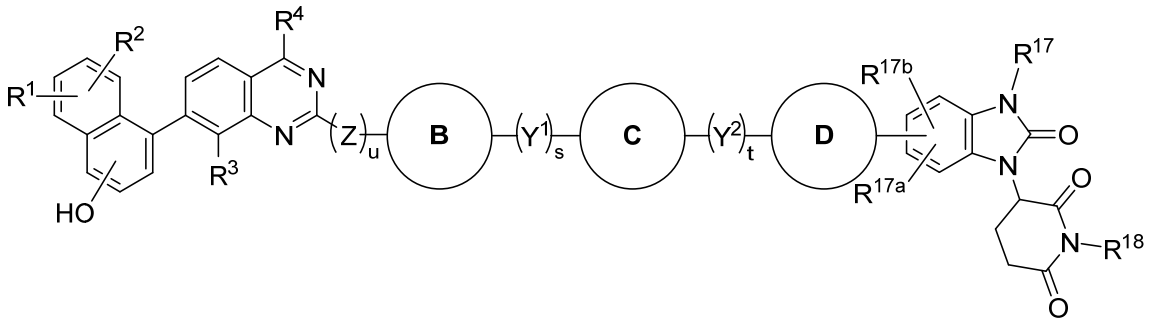
R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^{12}, R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula VII:



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

El anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D se selecciona de un enlace, cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}, siempre y cuando, cuando el anillo D es un enlace, entonces Y^2 también es un enlace y t es 0;

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Z se selecciona de N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

s y t son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y

u es 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula I–VI:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^2 es N;

Q^3 es CR^{14} o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de OH, H y halo;

R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un arilo C_{8-12}, en donde el arilo C_{8-12} se sustituye opcionalmente con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a}; cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15}, R^{16}, R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula I-VI:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^2 es N;

Q^3 es CR^{14} o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de H, OH y halo;

R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un naftilo sustituido con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15}, R^{16}, R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A es fenilo o heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula I,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula I,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula II,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula II,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A es fenilo o heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula III,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula III,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula IV,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IV,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula IV:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula V:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^3 es CR^{14} o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de OH, H y halo;

R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un arilo C_{8-12}, en donde el arilo C_{8-12} se sustituye opcionalmente con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15} y R^{16}, se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula V:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^3 es CH o N;

R^{1a} y R^{2a} se seleccionan cada uno independientemente de H, OH y halo;

R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un naftilo sustituido con R^1 y R^2;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15} y R^{16}, se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula VI:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3–10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula VI:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula VI:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^3 es H o halo;

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 R^{4a};

cada R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH y alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula AI,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula AI,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula AIV,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{3-11} o heterocicloalquilo de 3–10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11} y heterocicloalquilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula AIV,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula AIV:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6-8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6-8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo de 5-12 miembros y heteroarilo de 6-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula VII, el anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D se selecciona de un enlace, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}, siempre y cuando, cuando el anillo D es un enlace, entonces Y^2 también es un enlace y t es 0;

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Z se selecciona de N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 es un heterocicloalquilo de 6-8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

s y t son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y

u es 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula VII, el anillo B y el anillo C son cada uno independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D es un enlace o heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6}, siempre y cuando, cuando el anillo D es un enlace, entonces Y^2 también es un enlace y t es 0;

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Z se selecciona de N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 es un heterocicloalquilo de 6-8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

s y t son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y

u es 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula VII, el anillo B y el anillo C son cada uno independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D es un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H) y alquilo C_{1-6};

Z se selecciona de N(H) y alquilo C_{1-6};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 es un heterocicloalquilo de 6-8 miembros, opcionalmente sustituido con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

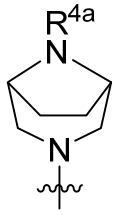
s y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

u es 1.

En modalidades de la Fórmula VII, el anillo B, el anillo C y el anillo D son cada uno independientemente un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmulas I–VI, R^4 es un heterocicloalquilo de 8 miembros con puente opcionalmente sustituido con R^{4a}.

En modalidades de las Fórmulas I–VI, R^4 es:



.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^6 es H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^8 es H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^{11} es H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^{13} es H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^{15} es H.

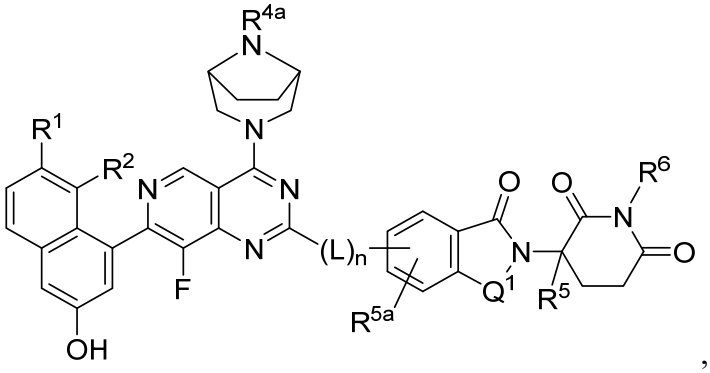
En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^{16} es H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV R^6, R^8, R^{11} y R^{13} son cada uno H.

En modalidades de las Fórmulas I–IV, R^{15} y R^{16} son cada uno H.

En modalidades de la Fórmula V, R^4 es un heterocicloalquilo de 6-7 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{4a}.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula I tienen una estructura de la Fórmula IA:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IA,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IA,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

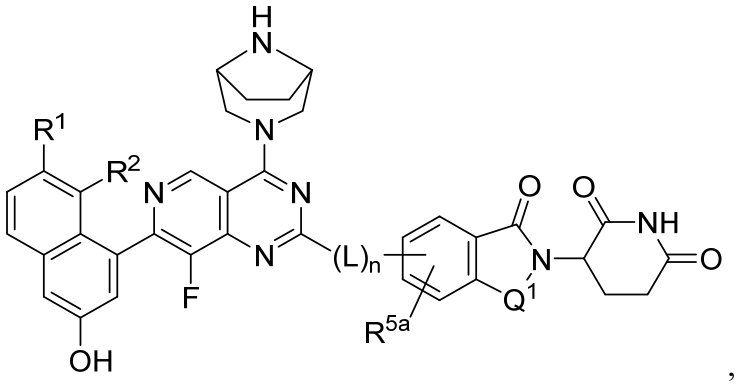
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula I tienen una estructura de la Fórmula IB:



,

(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IB,

Q^1 es CH_2 o C(O);

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{5a} se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O y heterocicloalquilo de 5–12 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula IB, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades de la Fórmula IB, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros).

En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 11 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades de la Fórmula IB, el heterocicloalquilo de 11 miembros es heterocicloalquilo de 11 miembros espirocíclico.

En modalidades de la Fórmula IB, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IB, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6-miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros).

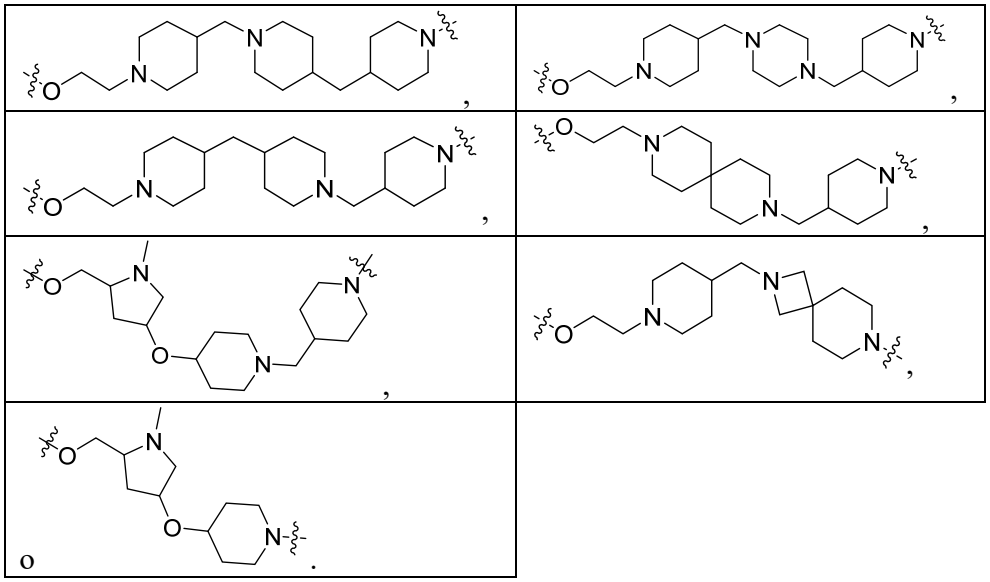
En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 9 miembros).

En modalidades de la Fórmula IB, el heterocicloalquilo de 9 miembros es heterocicloalquilo de 9 miembros espirocíclico.

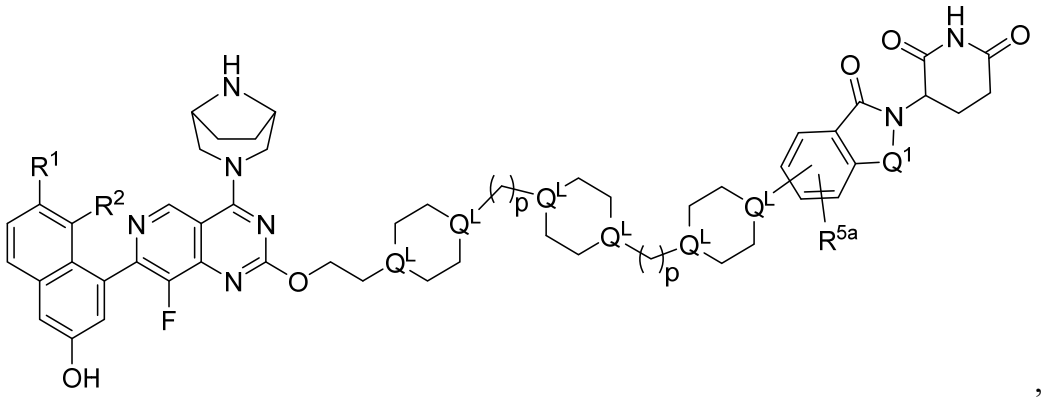
En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IB, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IB, cada L forma el enlazador:



En modalidades, los compuestos de la Fórmula I tienen una estructura de la Fórmula IB-i:



(IB-i)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde,

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

R^{5a} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H, halo o CN; y

cada p es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula IB-i,

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H o halo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^{5a} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

cada p es 1, 2, 3 o 4.

En modalidades de la Fórmula IB-i,

cada Q^L es independientemente CH o N;

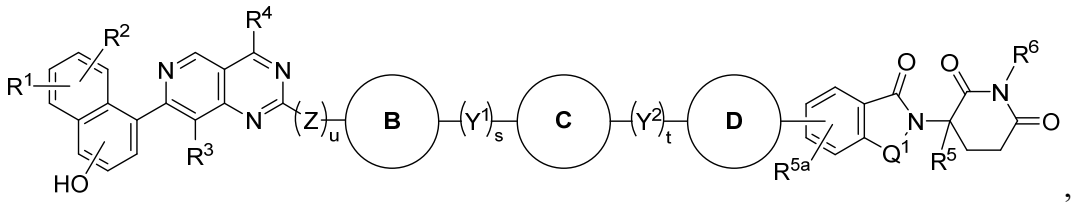
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y C≡CH;

R^3 es halo;

R^{5a} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y

cada p es 1, 2 o 3.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula I tienen una estructura de la Fórmula IC:



,

(IC)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

El anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D se selecciona de un enlace, cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}, siempre y cuando, cuando el anillo D es un enlace, entonces Y^2 también es un enlace y t es 0;

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Z se selecciona de N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{5a}, R^5, R^6 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

s y t son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y

u es 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula IC, el anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

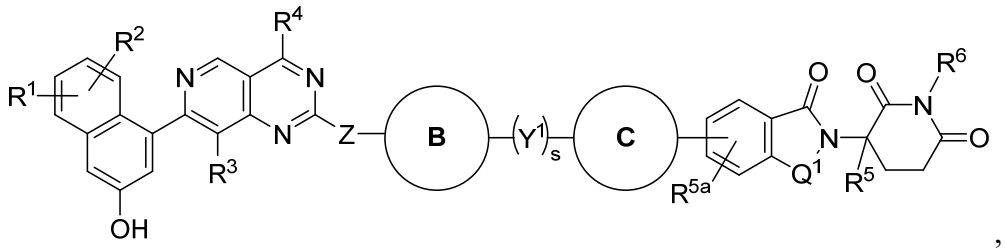
En modalidades de la Fórmula IC, el anillo B y el anillo C son cada uno independientemente heterocicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IC, al menos uno de Y^1 y Y^2 es un enlace y al menos uno de s y t es 0.

En modalidades de la Fórmula IC, el anillo D se selecciona de un enlace, heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IC, el anillo D se selecciona de un enlace, heterocicloalquilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula IC tienen una estructura de la Fórmula IC-i:



(IC-i)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

El anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 9-11 miembros espirocíclico y heterocicloalquilo de 8 miembros con puente, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de 9-11 miembros espirocíclico y el heterocicloalquilo de 8 miembros con puente se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

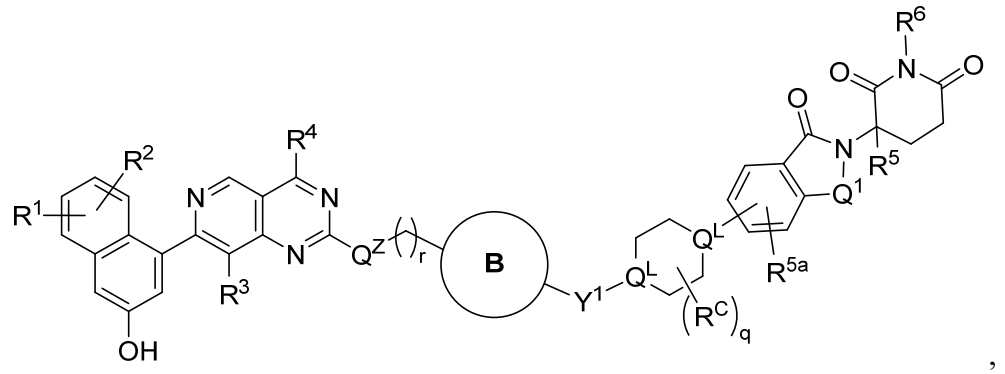
Z se selecciona de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

s es 0, 1, 2 o 3.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula IC-i tienen una estructura de la Fórmula IC-ia:



(IC-ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

El anillo B se selecciona de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y el heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

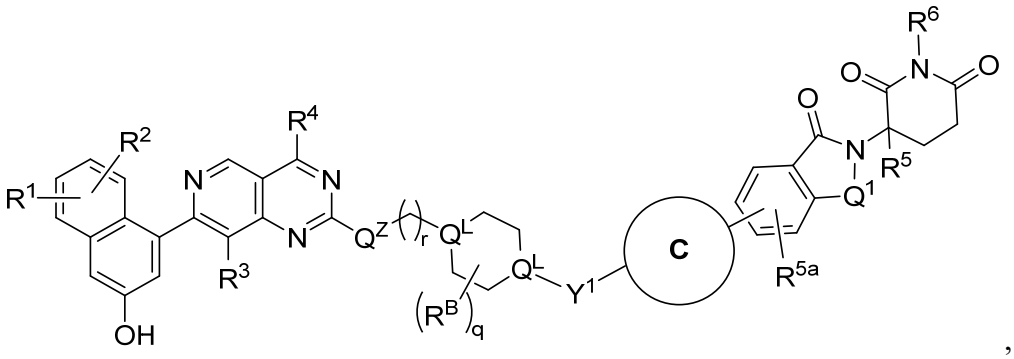
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-i tiene una estructura de la Fórmula IC-ib:



,

(IC-ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

El anillo B se selecciona de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y el

heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

R^B is halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

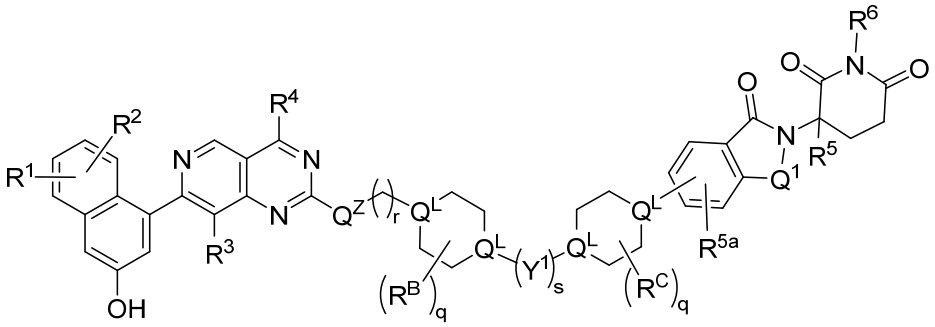
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ia tiene una estructura de la Fórmula IC-iai:



,

(IC-iai)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

R^B y R^C son cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

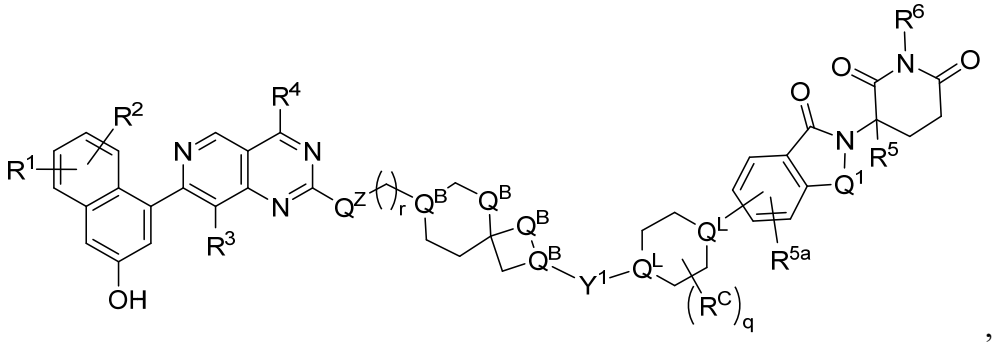
r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es 0, 1, 2 o 3; y

cada q es independientemente 0, 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula IC-iai, el anillo B es heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ia tiene una estructura de la Fórmula IC-iaii:



(IC-iaii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH, CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N, siempre y cuando al menos un Q^L es N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

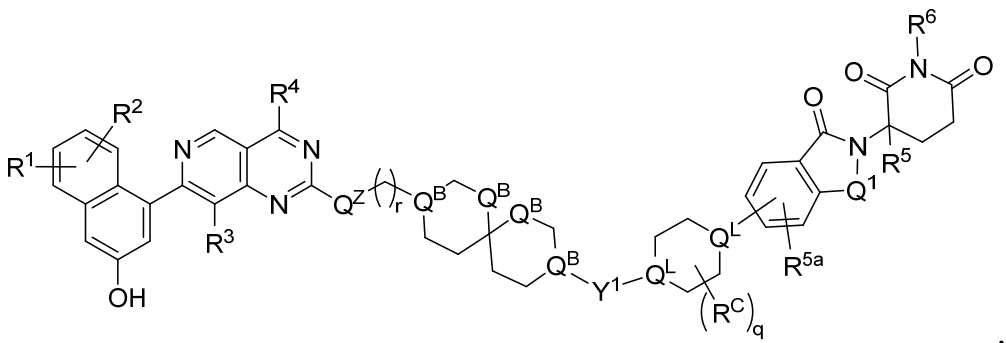
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ia tiene una estructura de la Fórmula IC-iaiii:



(IC-iaiii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH, CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N, siempre y cuando al menos un Q^L es N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

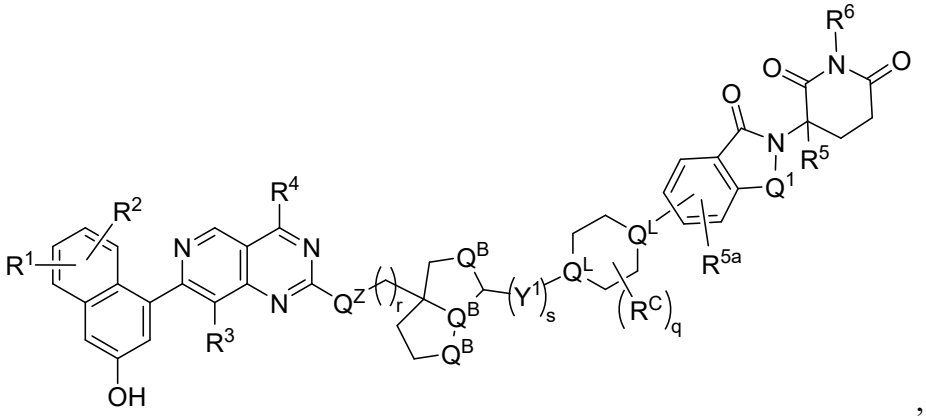
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ia tiene una estructura de la Fórmula IC-iaiv:



,

(IC-iaiv)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

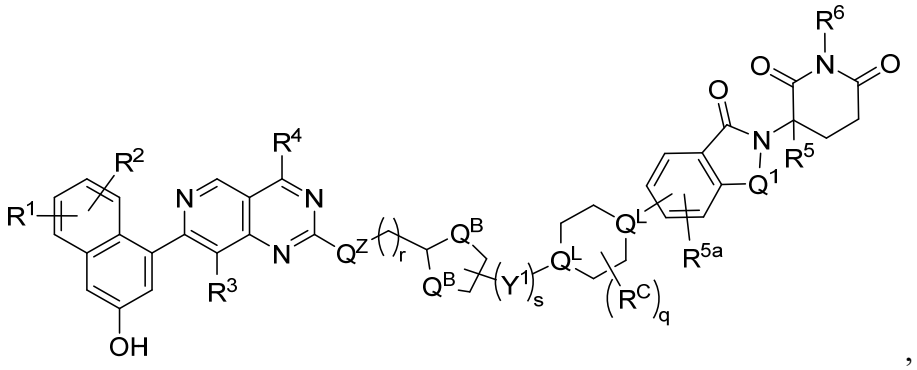
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ia tiene una estructura de la Fórmula IC-iav:



(IC-iav)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

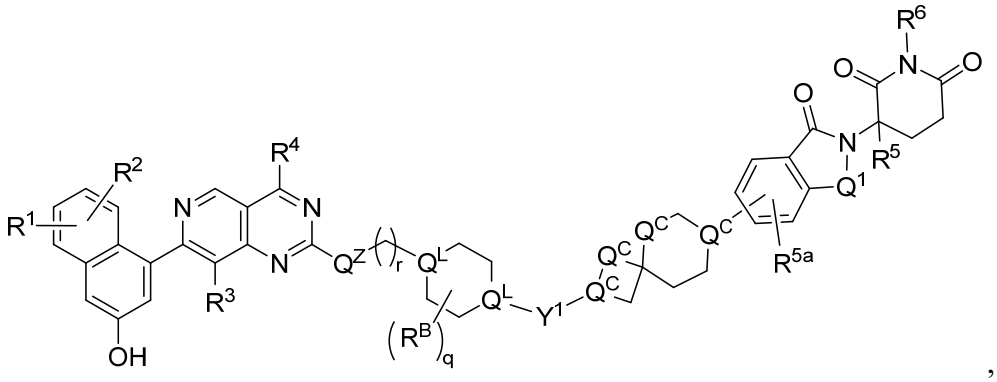
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ib tiene una estructura de la Fórmula IC-ibi:



(IC-ibi)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^C se selecciona independientemente de CH, CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^C es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N, siempre y cuando al menos un Q^L es N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^B es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

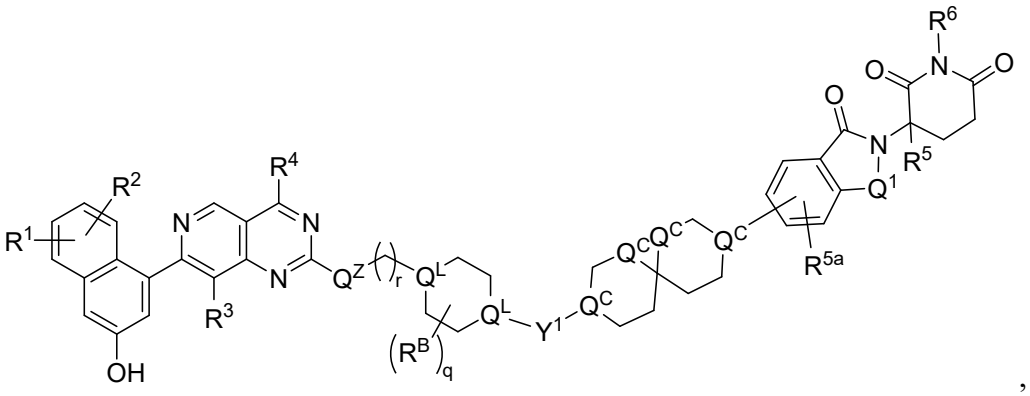
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ib tiene una estructura de la Fórmula IC-ibii:



(IC-ibii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^C se selecciona independientemente de CH, CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^C es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N, siempre y cuando al menos un Q^L es N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^B es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

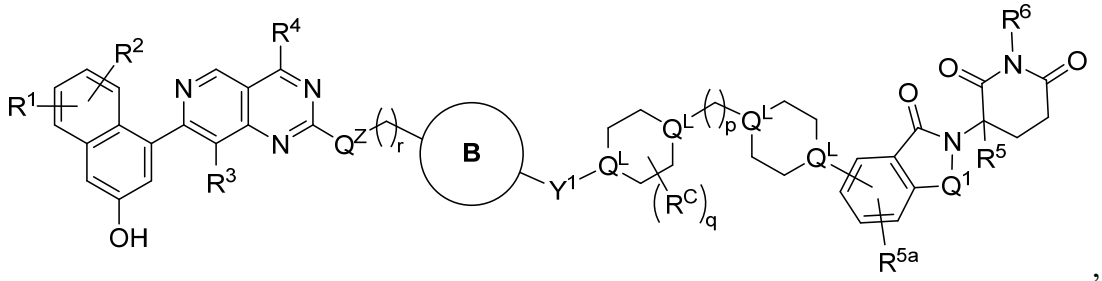
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC tiene una estructura de la Fórmula IC-ii:



,

(IC-ii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

El anillo B es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros y el heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

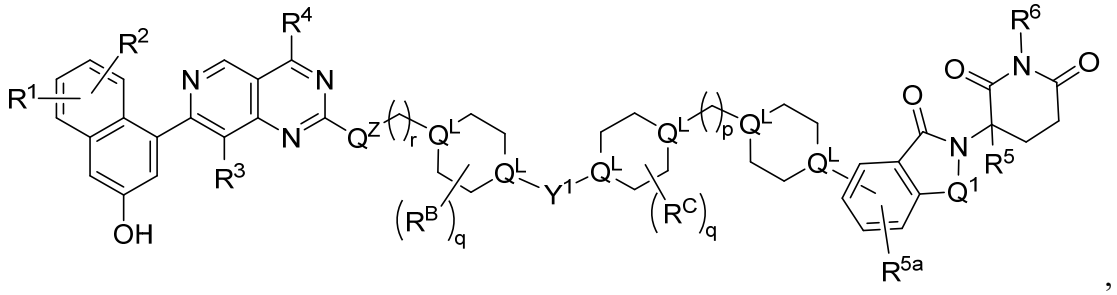
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula IC-ii, el anillo B es heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-iia tiene una estructura de la Fórmula IC-iia:



,

(IC-iia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

R^B y R^C son cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

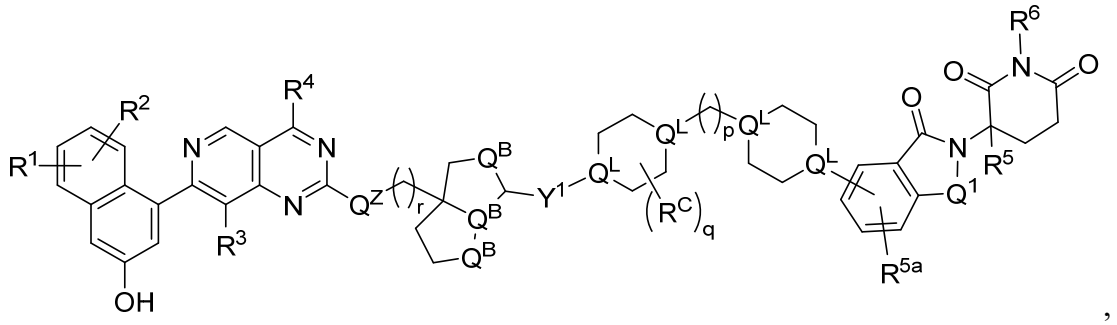
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

cada q es independientemente 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ii, tiene una estructura de la Fórmula IC-iib:



,

(IC-iib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

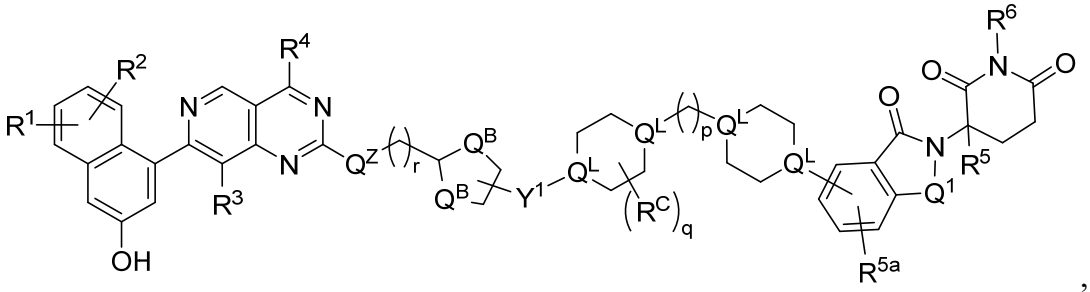
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula IC-ii tiene una estructura de la Fórmula IC-iic:



,

(IC-iic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

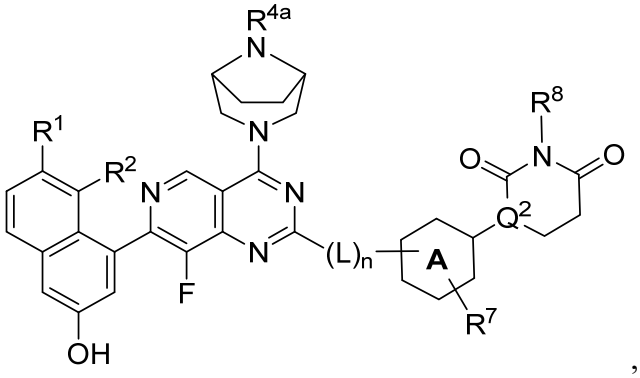
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula II tienen una estructura de la Fórmula IIA:



(IIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Q^2 es CR^{14} o N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^8 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo C_6 y heterocicloalquilo de 6 miembros;

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IIA,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros;

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IIA,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

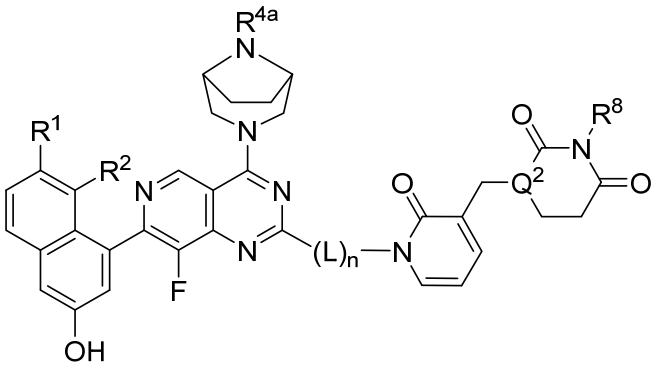
El anillo A es fenilo o heterocicloalquilo de 6 miembros;

B es un enlace o alquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula II tienen una estructura de la Fórmula IIB:



,

(IIB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Q^2 es CR^{14} o N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^8 y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IIB,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona de H, =O, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

El anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros;

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IIB,

Q^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^4 es cicloalquilo C_{6-8} o heterocicloalquilo de 6–8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{6-8} y heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

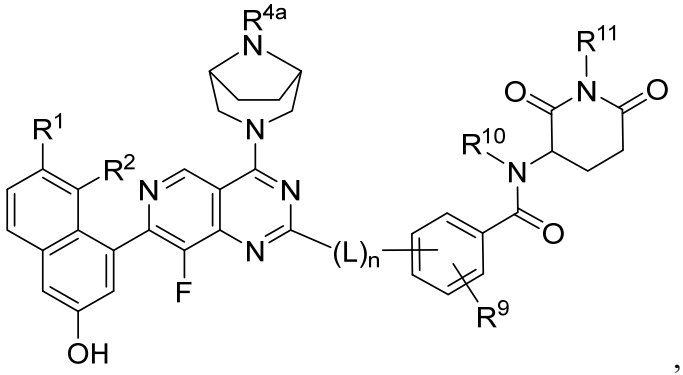
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^8 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula III tienen una estructura de la Fórmula IIIA:



(IIIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IIIA,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IIIA,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

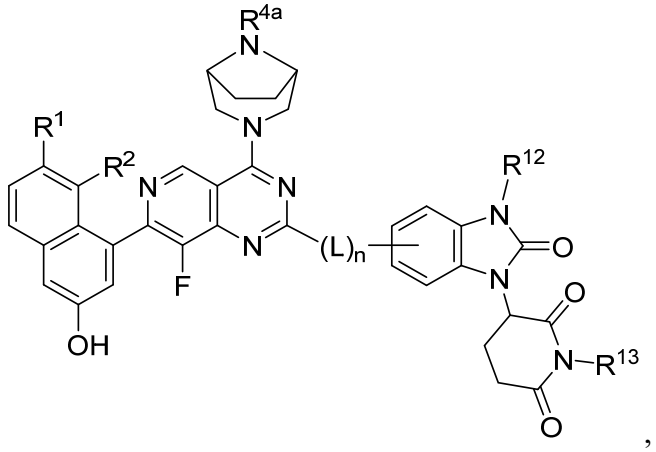
R^9 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula IV tienen una estructura de la Fórmula IVA:



,

(IVA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula IVA,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros y heteroarilo de 5–10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula IVA,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y C≡CH;

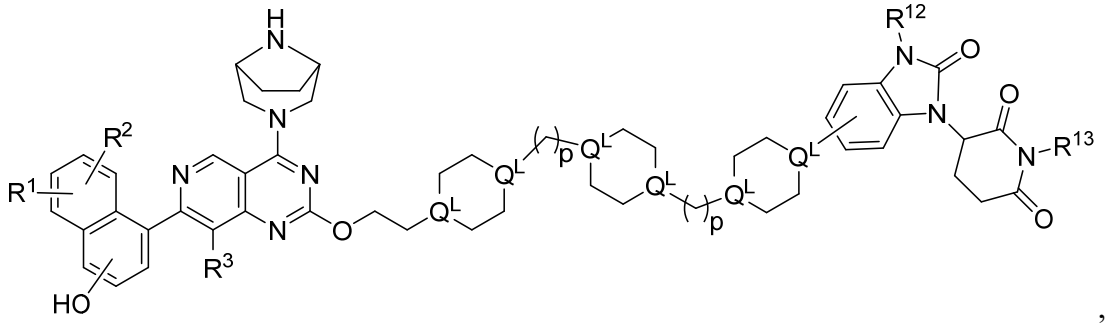
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 6–12 miembros y heteroarilo de 6–7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula IV tienen una estructura de la Fórmula IVB-a:



,

(IVB-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H, halo o CN, y

cada p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades de la Fórmula IVB-a,

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H o halo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

cada p es 1, 2, 3 o 4.

En modalidades de la Fórmula IVB-a,

cada Q^L es independientemente CH o N;

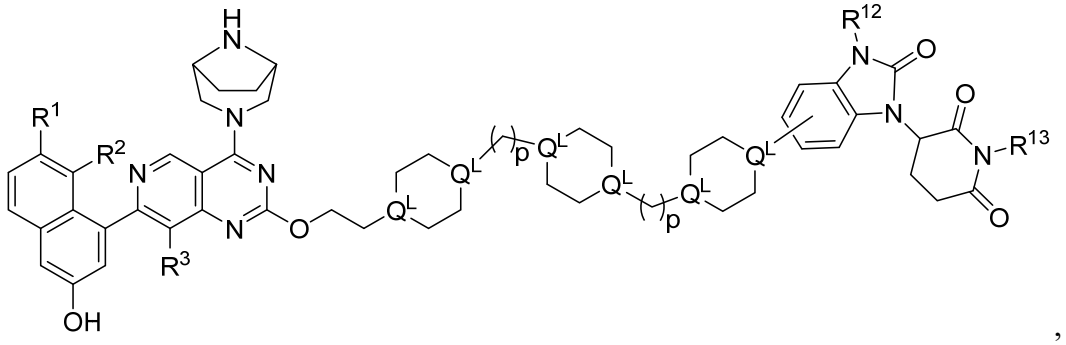
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y C≡CH;

R^3 es halo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y

cada p es 1, 2 o 3.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula IV tienen una estructura de la Fórmula IVB:



,

(IVB)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H, halo o CN, y

cada p es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula IVB,

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L es independientemente H o halo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

R^3 se selecciona de H, halo y CN;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; y

cada p es 1, 2, 3 o 4.

En modalidades de la Fórmula IVB,

cada Q^L es independientemente CH o N;

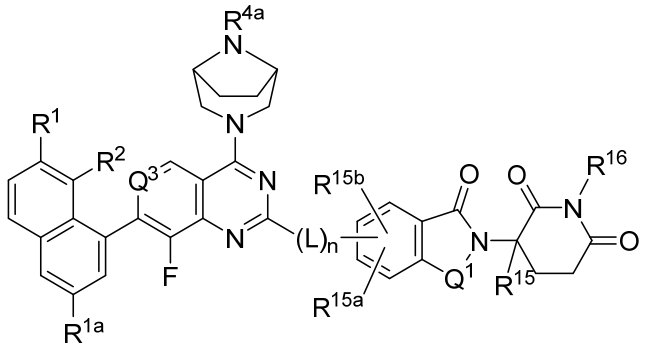
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y C≡CH;

R^3 es halo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}; y

cada p es 1, 2 o 3.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula V tienen la estructura de la Fórmula VA:



,

(VA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Q^1 se selecciona de $C(R^{14})_2$, C(O) y NR^{14};

Q^3 es de CR^{14} o N;

R^{1a} se selecciona de OH, H y halo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula VA,

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^3 es CR^{14} o N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y C≡CH;

R^{1a} es H u OH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula VA:

Q^1 es $C(R^{14})_2$ o C(O);

Q^3 es CH o N;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5} y C≡CH;

R^{1a} es H u OH;

R^3 es H o halo;

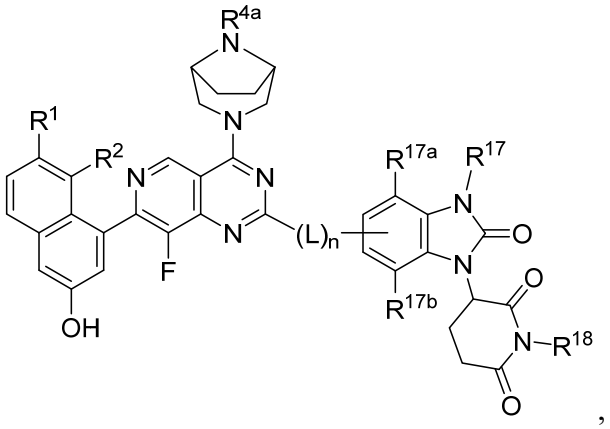
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, los compuestos de la Fórmula VI tienen una estructura de la Fórmula VIA:



(VIA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{4a} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

En modalidades de la Fórmula VIA:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y C≡CH;

R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3–12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8.

En modalidades de la Fórmula VIA:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y C≡CH;

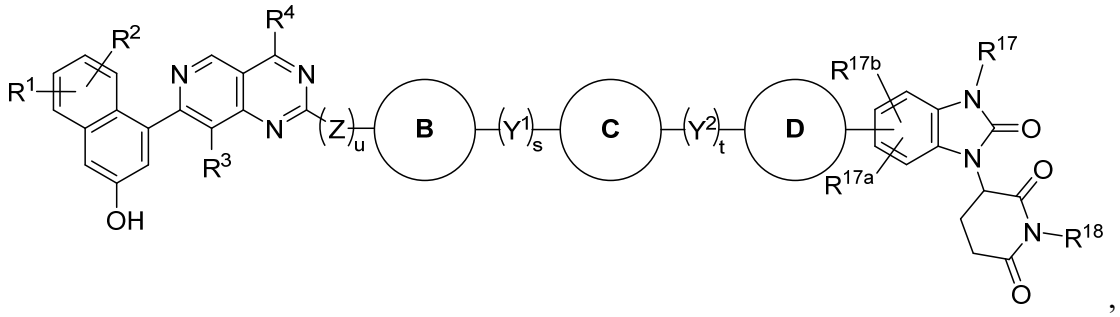
R^{4a} es H o alquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3};

cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{4-7}, heterocicloalquilo de 5–12 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN y alquilo C_{1-6}; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VI tiene una estructura de la Fórmula VIAA:



,

(VIAA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

El anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

El anillo D se selecciona de un enlace, cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-12 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}, siempre y cuando, cuando el anillo D es un enlace, entonces Y^2 también es un enlace y t es 0;

Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Z se selecciona de N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

R^3 se selecciona de H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-11}, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 3-10 miembros se sustituyen opcionalmente con R^{4a};

R^{4a} se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^{17a}, R^{17b}, R^{17} y R^{18} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

s y t son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3; y

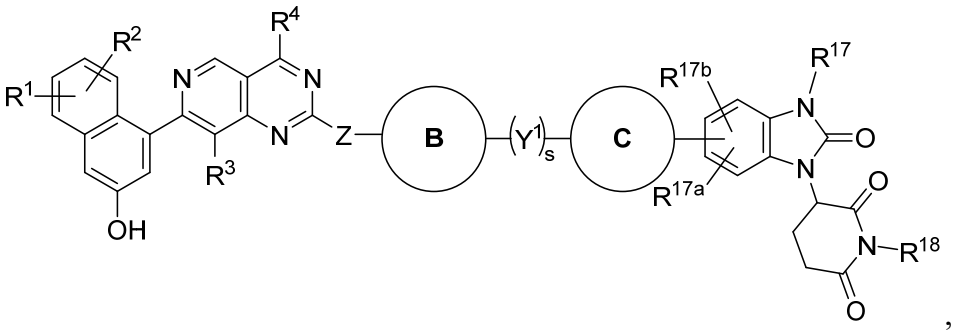
u es 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula VIAA, el anillo D se selecciona de un enlace, heterocicloalquilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-12 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula VIAA, el anillo D se selecciona de un enlace, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 3-8 miembros se sustituye opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6}.

En modalidades de la Fórmula VIAA, el anillo B es heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA tiene una estructura de la Fórmula VIAA-i:



(VIAA-i)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

El anillo B y el anillo C se seleccionan cada uno independientemente de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 9-11 miembros espirocíclico y heterocicloalquilo de 8 miembros con puente, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de 9-11

miembros espirocíclico y el heterocicloalquilo de 8 miembros con puente se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de un enlace, O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

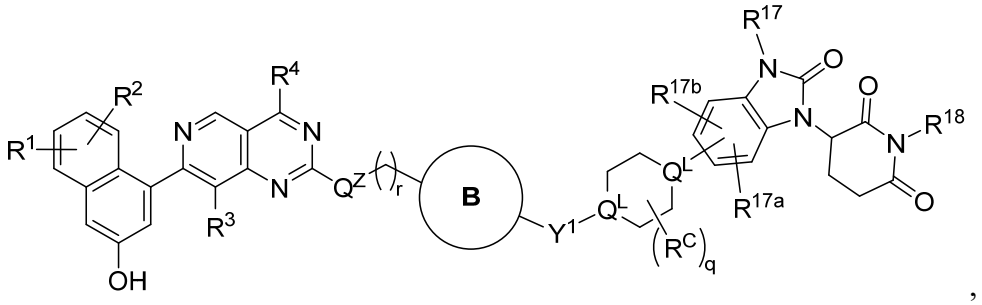
Z se selecciona de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

s es 0, 1, 2 o 3.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-i tiene una estructura de la Fórmula VIAA-ia:



(VIAA-ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

El anillo B se selecciona de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de 9 u 11 miembros espirocíclico y el heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado se sustituyen opcionalmente con halo, CN y alquilo C_{1-6};

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

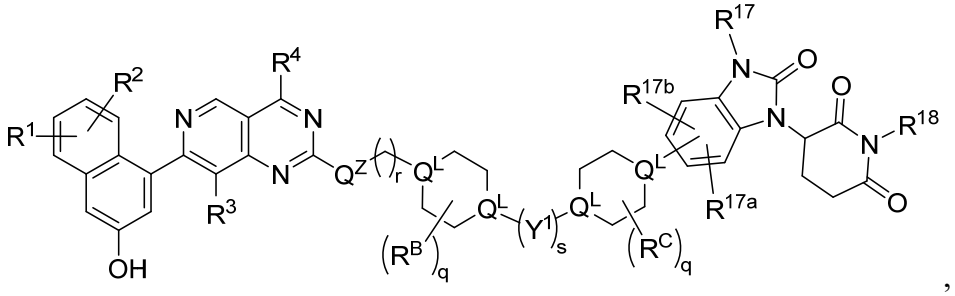
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ia tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iai:



(VIAA-iai)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

R^B y R^C son cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

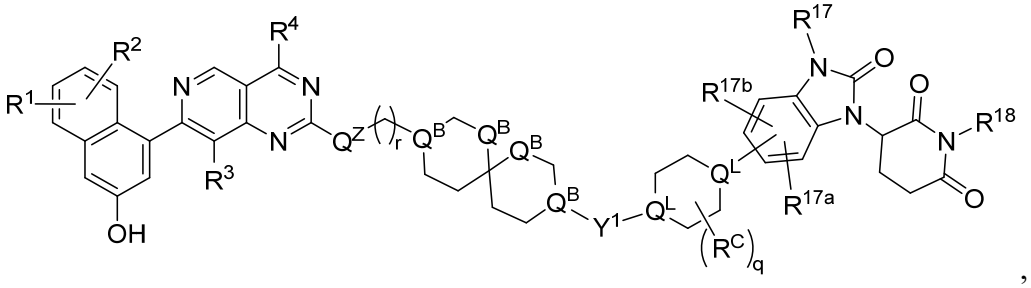
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es 0, 1, 2 o 3; y

cada q es independientemente 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ia tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iaii:



(VIAA-iaii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH, CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N, siempre y cuando al menos un Q^L es N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

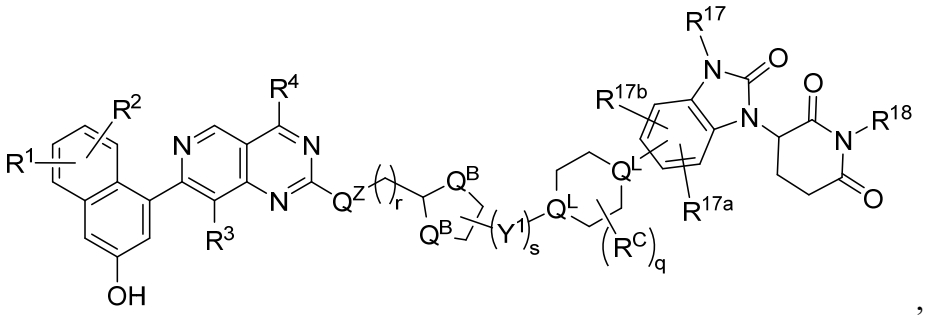
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula VIAA-iaii, al menos dos Q^B son CH_2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ia tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iaiii:



,

(VIAA-iaiii)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, C(O), N(H), N(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

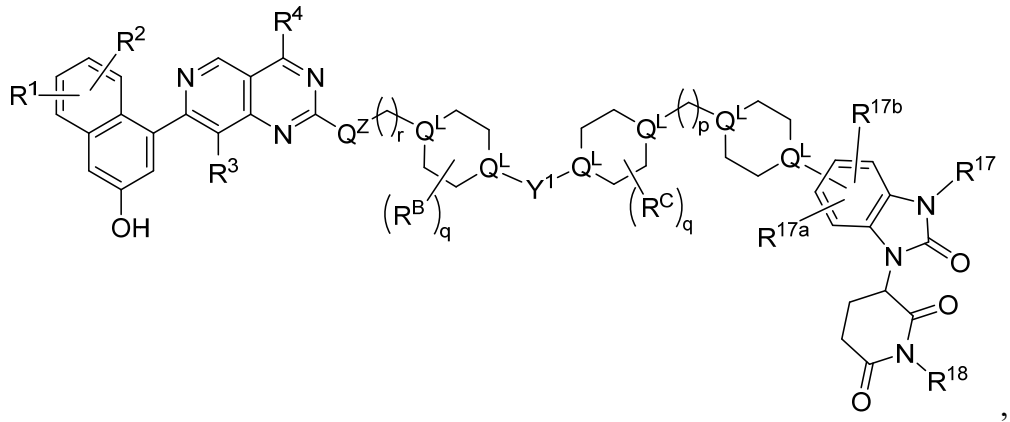
R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6};

r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

s es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ii tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iia:



(VIAA-iia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

R^B y R^C son cada uno independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

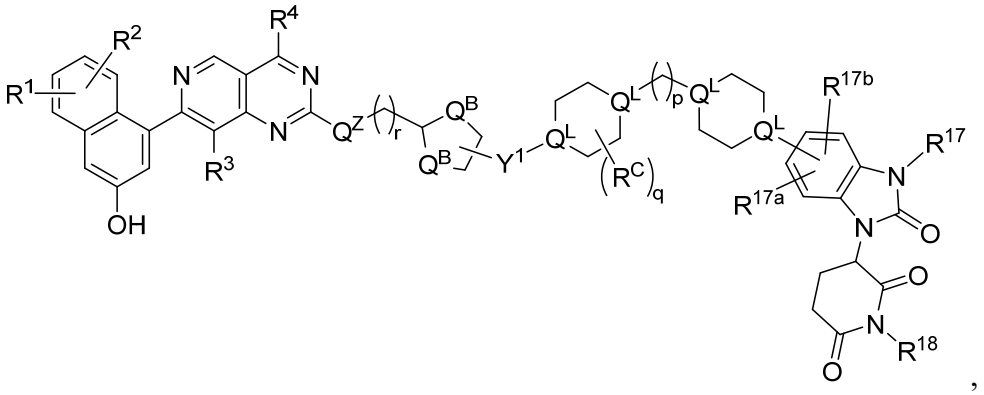
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

cada q es independientemente 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ii tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iib:



(VIAA-iib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

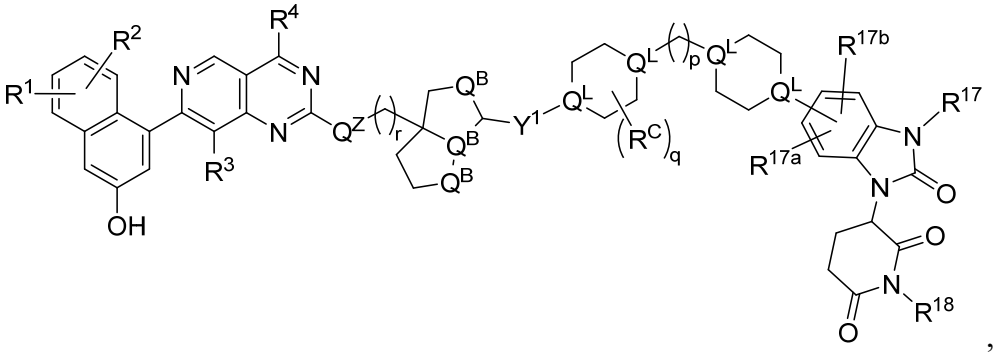
R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades, el compuesto de la Fórmula VIAA-ii tiene una estructura de la Fórmula VIAA-iic:



(VIAA-iic)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este

en donde:

cada Q^B se selecciona independientemente de CH_2, N, NH y N(alquilo C_{1-6}), siempre y cuando al menos un Q^B es N, NH o N(alquilo C_{1-6});

Q^Z es O, NH o N(alquilo C_{1-6});

cada Q^L es independientemente CR^L o N;

cada R^L se selecciona independientemente de H, halo, CN y alquilo C_{1-6};

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-6};

Y^1 se selecciona de O, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^1 es halo o alquinilo C_{2-6};

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

p y r son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

q es 0, 1 o 2.

En modalidades de la Fórmula VIAA-iic, al menos dos Q^B son CH_2.

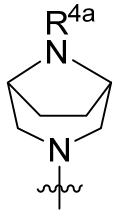
Diversas modalidades de las fórmulas I-VIA, VIAA, VII, AI, AIV y las diversas fórmulas subgenéricas de estas, o sales farmacéuticamente aceptables de estas

En modalidades, Q^1 es CH_2 o C(O). En modalidades, Q^2 es N. En modalidades, Q^3 es CH o N. En modalidades, R^{1a} se selecciona de H y OH. En modalidades, R^{1b} y R^{2b}, junto con el fenilo al que se unen, forman un naftilo sustituido con R^1 y R^2. En modalidades, R^1 se selecciona de H, halo y alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^1 es H. En modalidades, R^1 es halo. En modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{2a} se selecciona de H y halo. En modalidades, R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y C≡CH. En modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}.

En modalidades, R^2 es H. En modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^2 es C≡CH. En modalidades, R^3 es halo.

En modalidades, R^4 es un heterocicloalquilo de 8 miembros con puente opcionalmente sustituido con R^{4a}.

En modalidades de las Fórmulas I–VI, R^4 es:



.

En modalidades, R^{4a} es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{5a} es H, halo o alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^5 es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^6 es H o alquilo C_{1-6}.

En modalidades, R^7 se selecciona de H, =O, halo y alcoxi C_{1-6}. En modalidades, en donde R^7 es =O. En modalidades, R^7 es halo. En modalidades, R^7 es alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^8 es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^8 es H. En modalidades, R^9 se selecciona de H, halo y alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^9 es halo.

En modalidades, R^9 es alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^{10} es H. En modalidades, R^{11} es H. En modalidades, R^{12} es alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{13} es H. En modalidades, R^{14} es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{14} es H. En modalidades, R^{14} es alquilo C_{1-6}.

En modalidades, R^{15a} es H, halo o alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^{15b} es H, halo o alcoxi C_{1-6}. En modalidades, R^{15} es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{16} es H o alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente H o halo. En modalidades, R^{17} es alquilo C_{1-6}. En modalidades, R^{18} es H.

En modalidades, el anillo A es un fenilo. En modalidades, el anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En modalidades, el anillo A es un dihidropiridinilo. En modalidades, B es un enlace. En modalidades, B es un alquilo C_{1-6}.

En modalidades, cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, C(O), heterocicloalquilo de 5–12 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo. En modalidades, el heterocicloalquilo de 5-12 miembros es heterocicloalquilo de 8 miembros fusionado.

En modalidades, cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y heterocicloalquilo de 6–12 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–12 miembros se sustituye opcionalmente con halo.

En modalidades, cada L se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, heterocicloalquilo de 6-8 miembros y heteroarilo de 5–6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 6–8 miembros se sustituye opcionalmente con halo.

En modalidades, L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros).

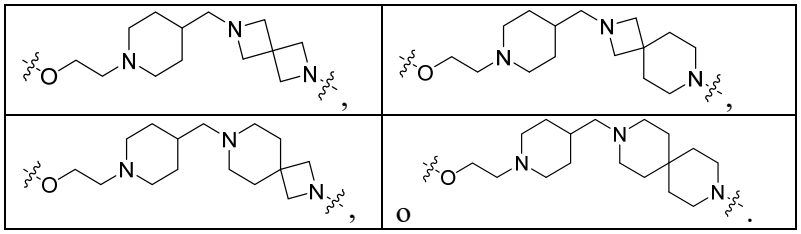
En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6–12 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 7 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 9 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 11 miembros).

En modalidades, cada L forma el enlazador:



En modalidades, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6-12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6-12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 11 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros).

En modalidades, el heterocicloalquilo de 11 miembros es heterocicloalquilo de 11 miembros espirocíclico.

En modalidades, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5–12 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5–12 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades, n es 6, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros).

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 6 miembros)-(alquilo C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 9 miembros).

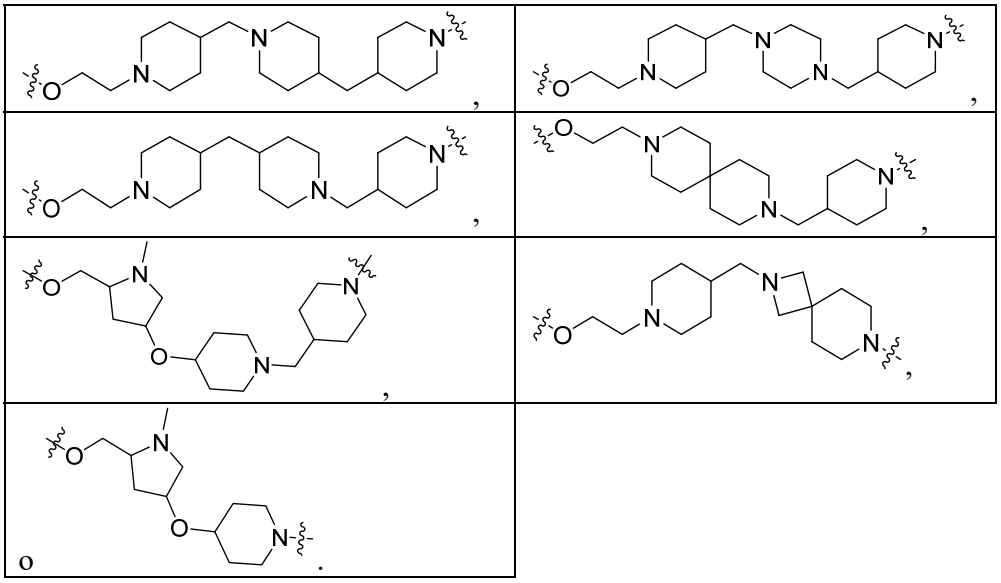
En modalidades, el heterocicloalquilo de 9 miembros es heterocicloalquilo de 9 miembros espirocíclico.

En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 5-12 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5-12 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

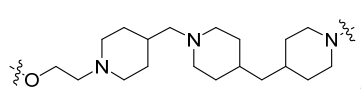
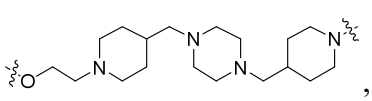
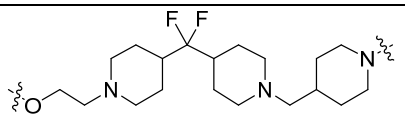
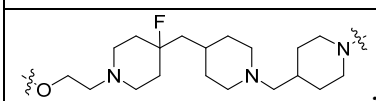
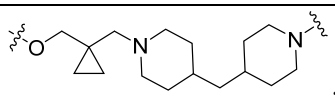
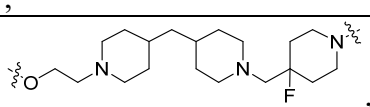
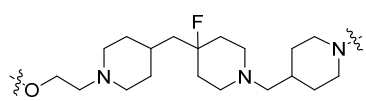
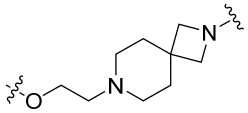
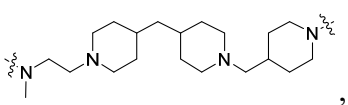
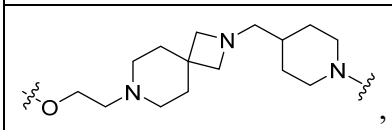
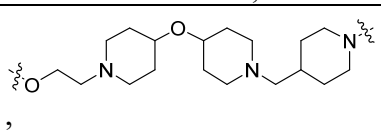
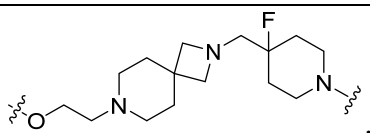
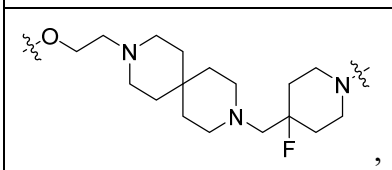
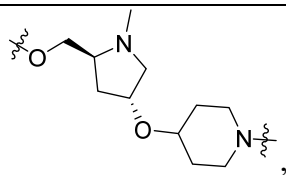
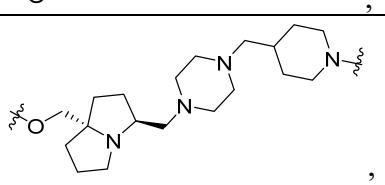
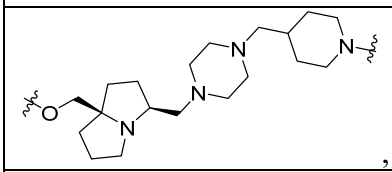
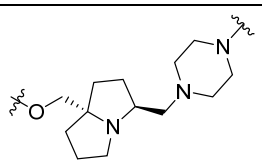
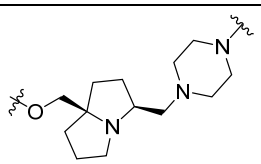
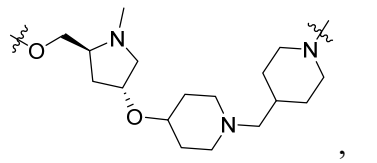
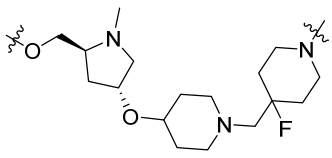
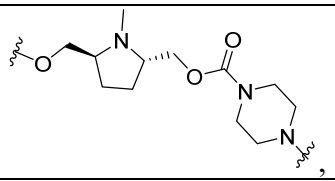
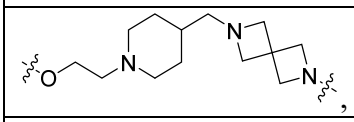
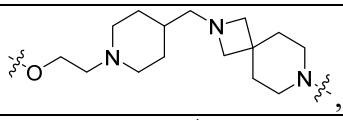
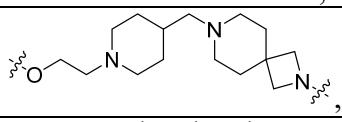
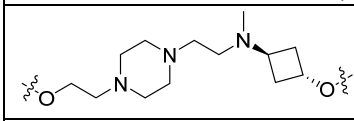
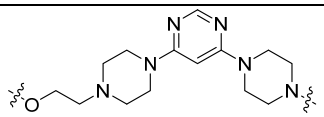
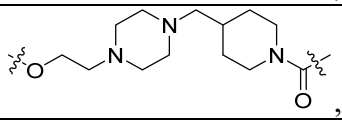
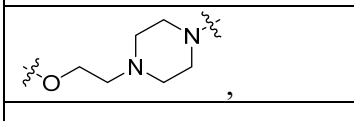
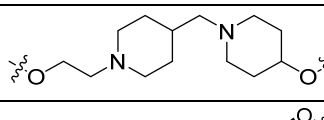
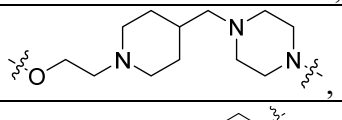
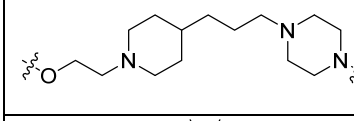
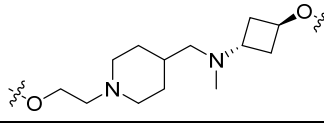
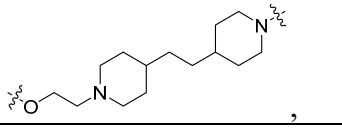
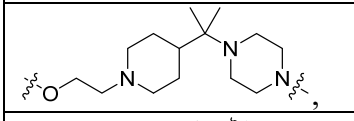
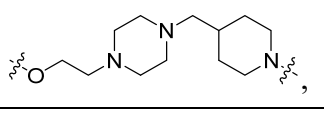
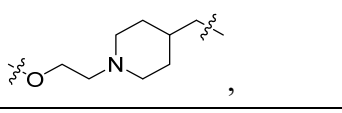
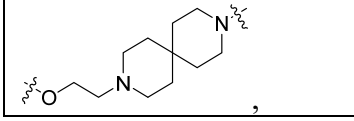
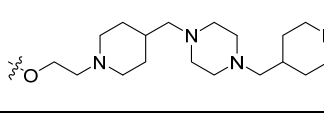
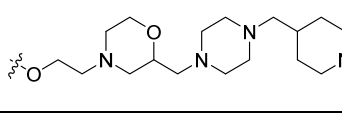
En modalidades, n es 4, y cada L forma el siguiente enlazador: (alcoxi C_{1-6})-(heterocicloalquilo de 5 miembros)-(O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros), en donde el heterocicloalquilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con alquilo C_{1-6}.

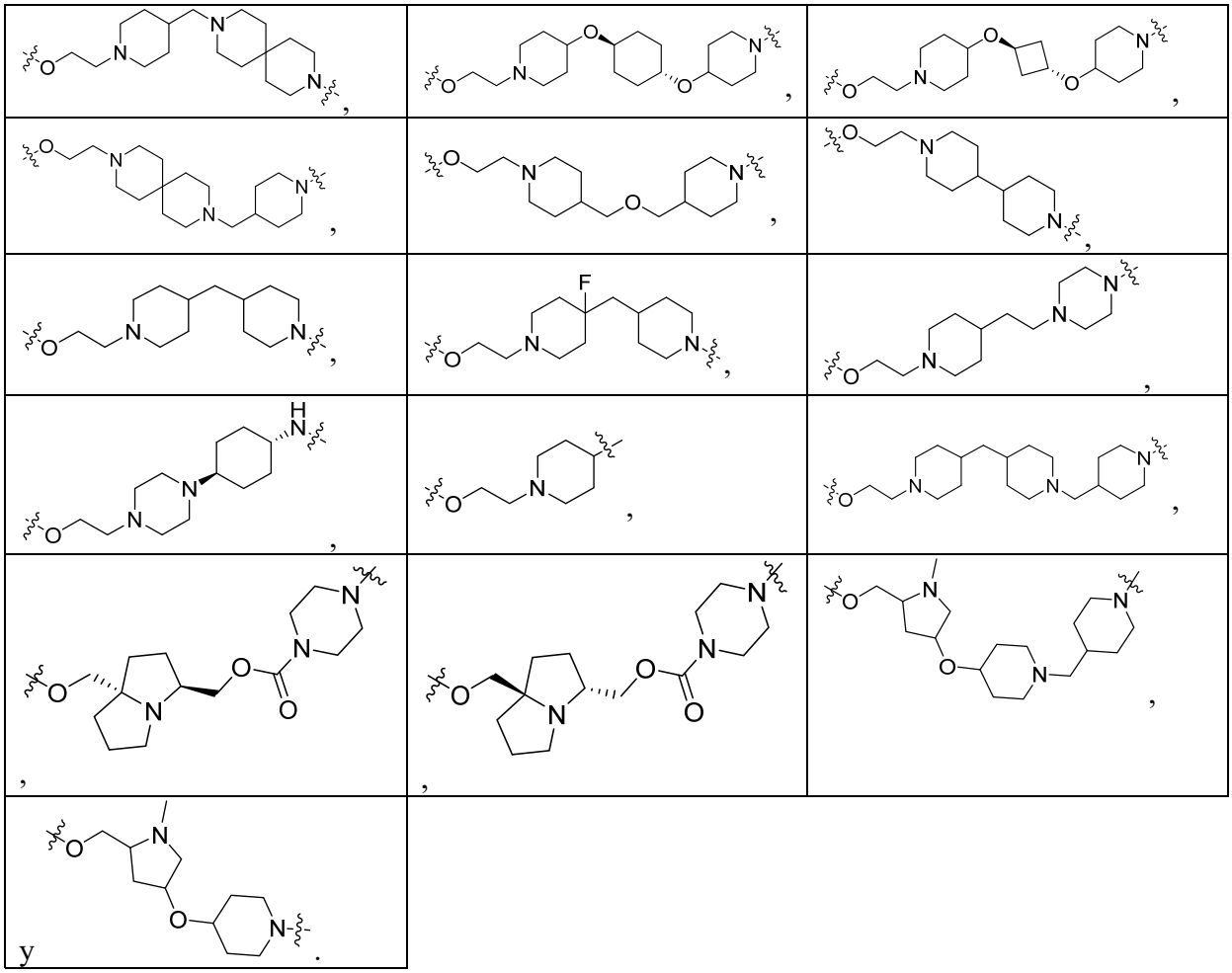
En modalidades, el heterocicloalquilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En modalidades, el heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. En modalidades, el heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O. En modalidades, el heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno.

En modalidades, cada L forma el enlazador:



En modalidades, $(L)_n$ se selecciona de:

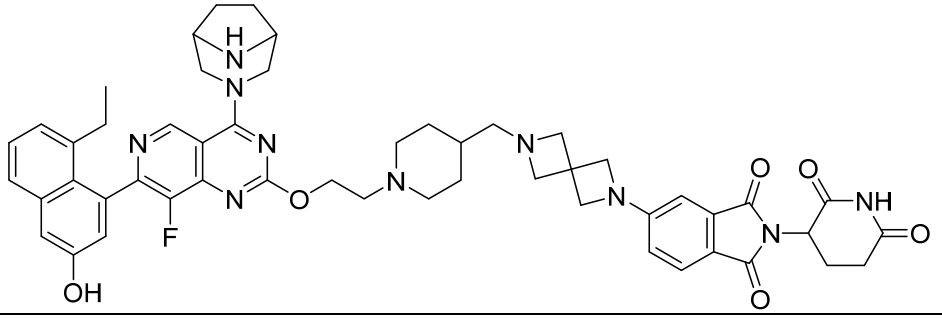
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,

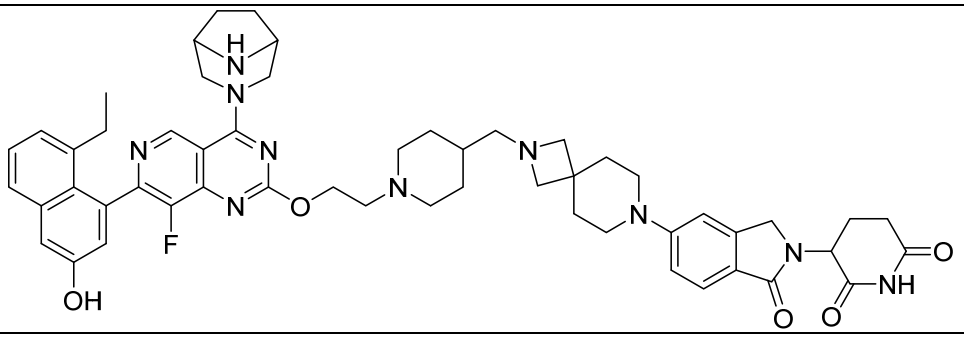
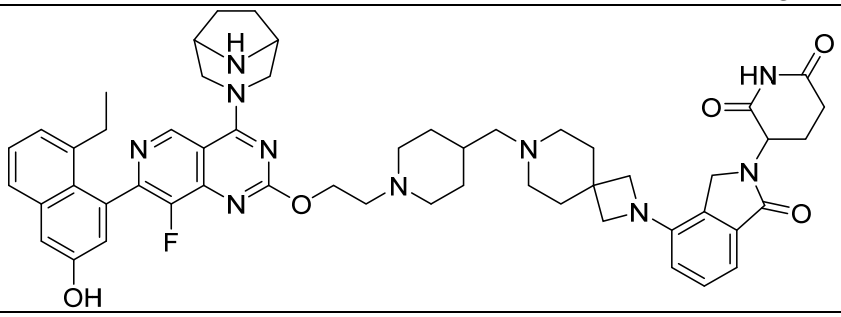
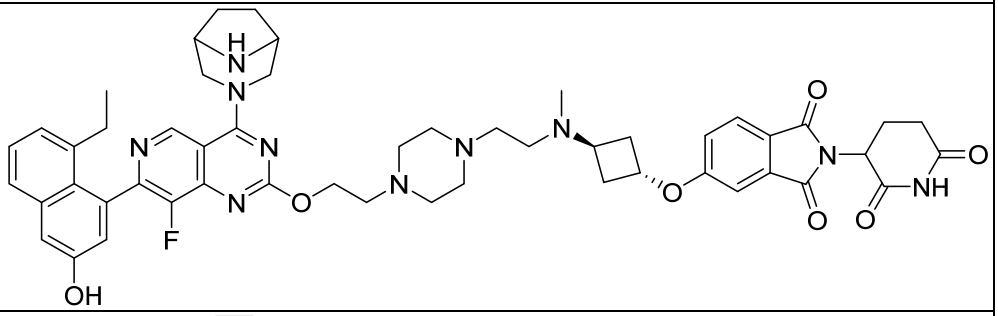
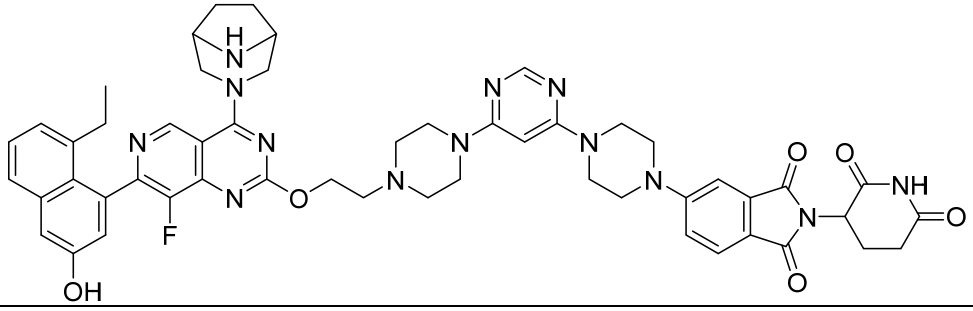
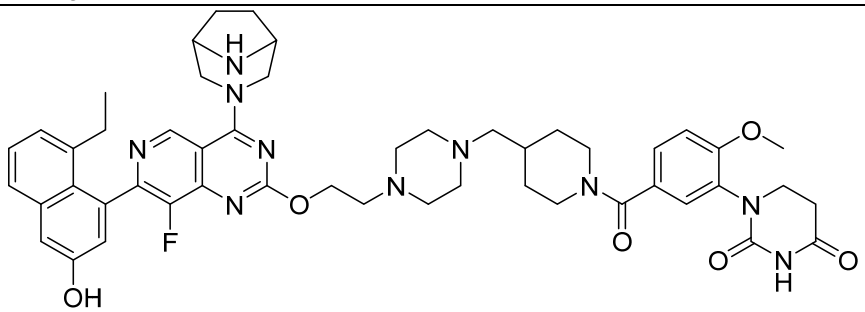


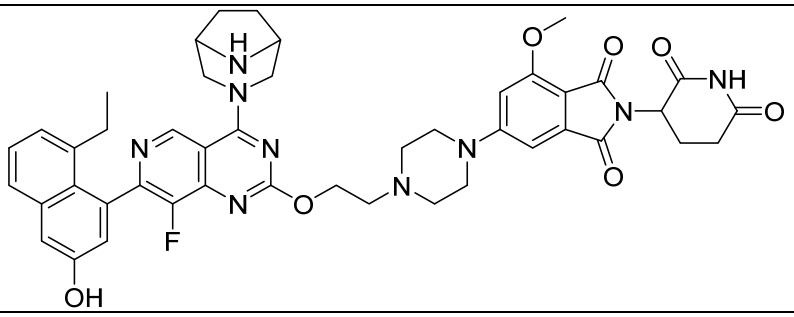
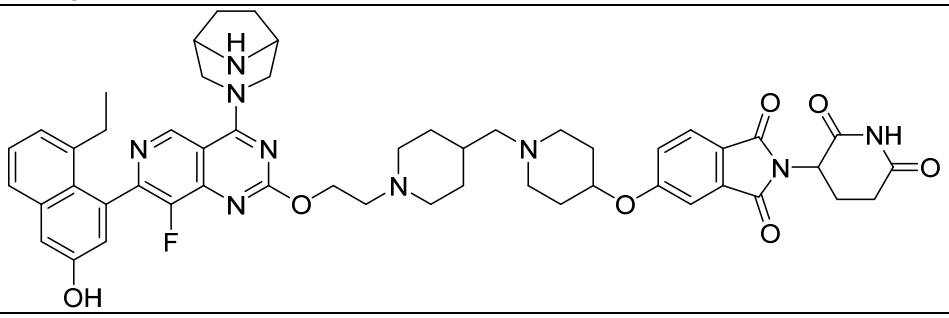
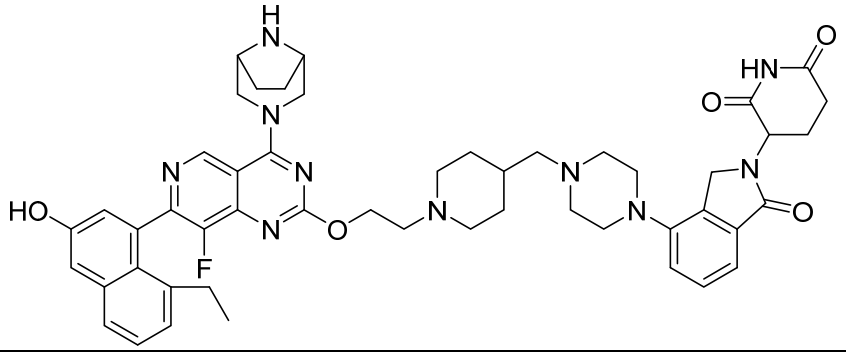
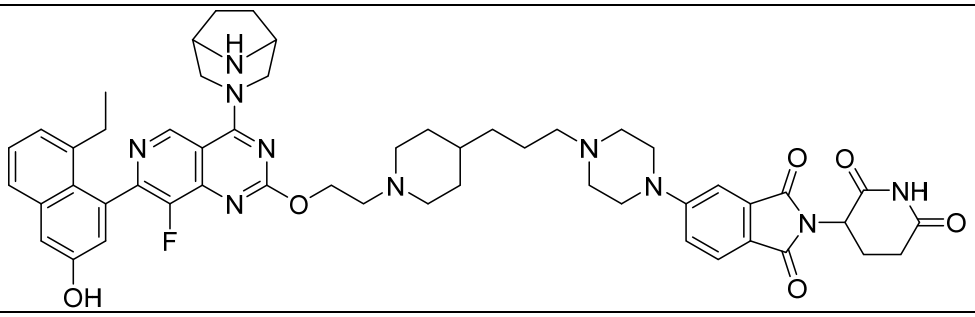
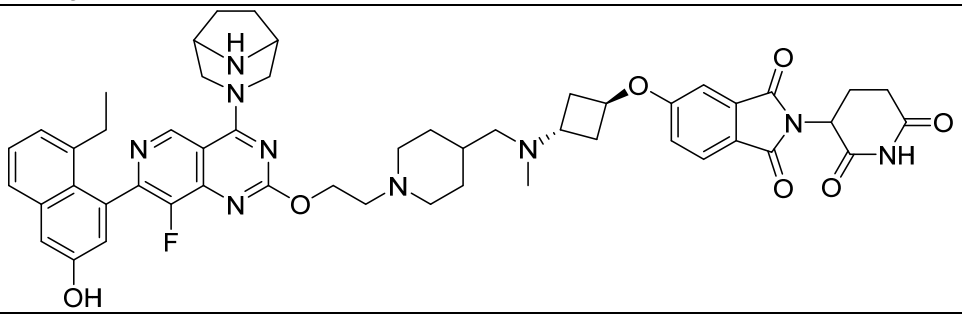
Al elegir compuestos de la presente invención, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes deben elegirse de conformidad con los principios conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

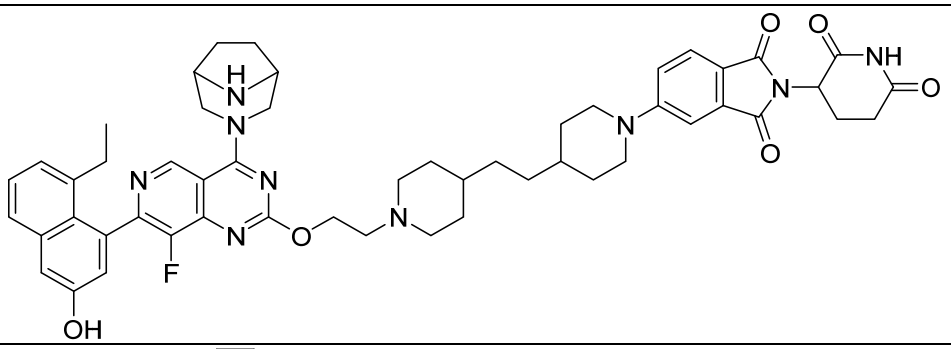
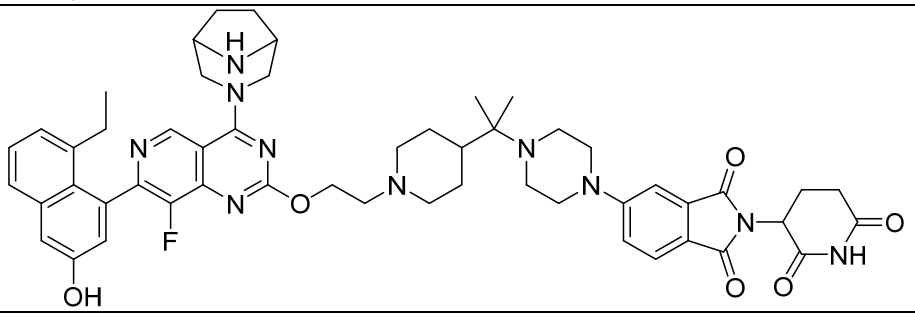
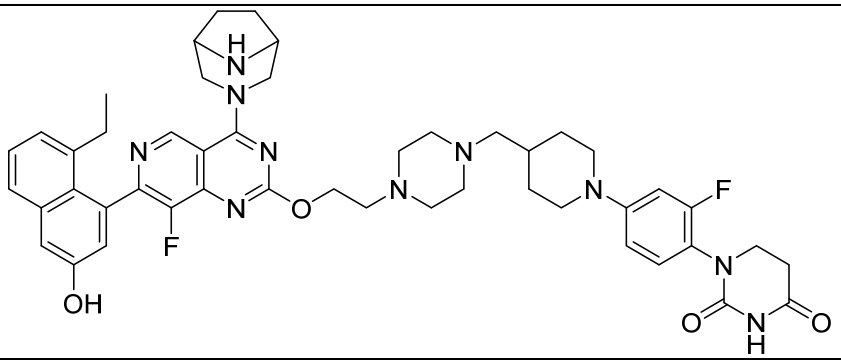
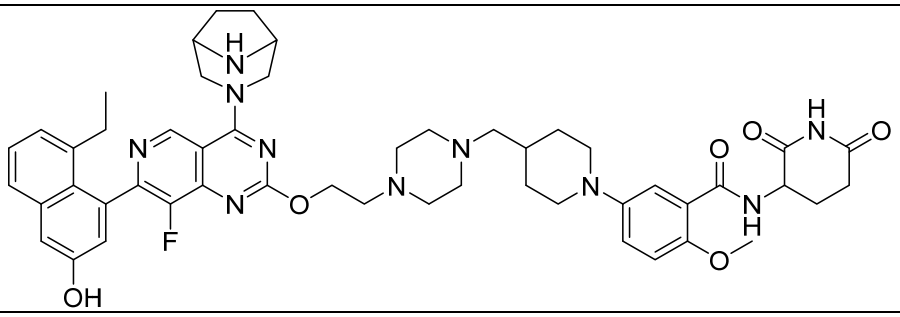
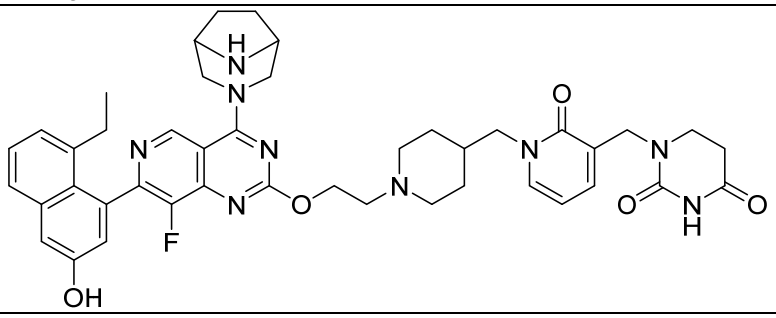
En modalidades, el compuesto de la Fórmula I se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

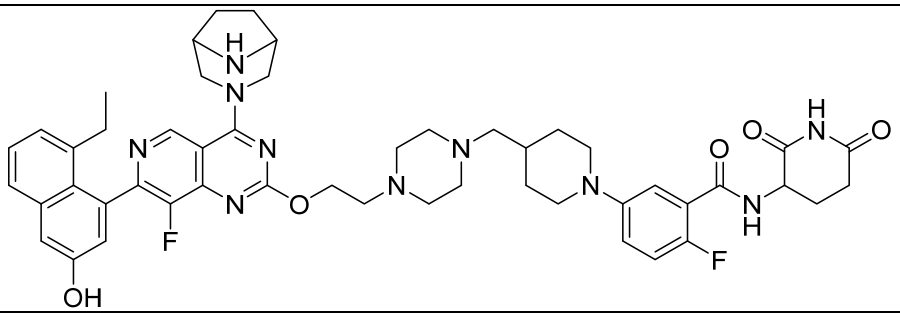
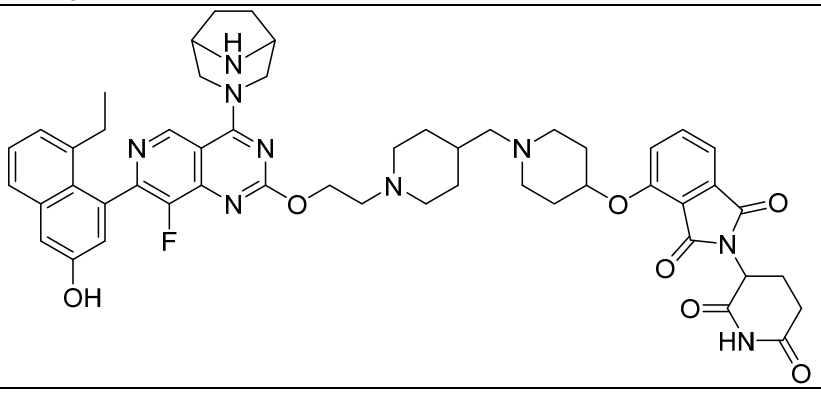
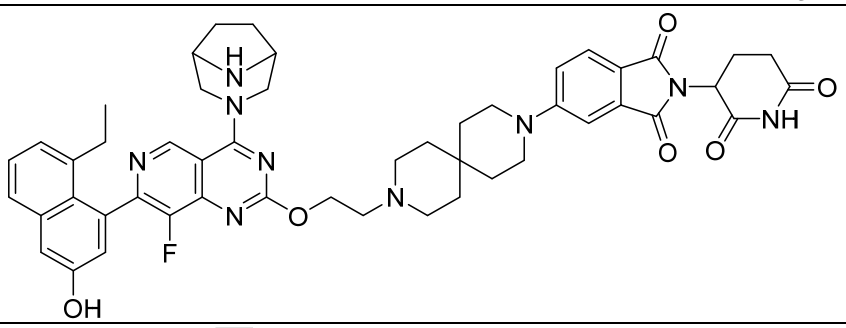
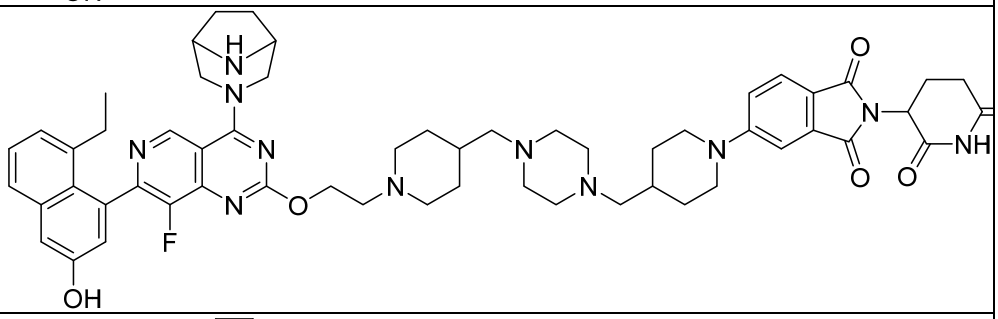
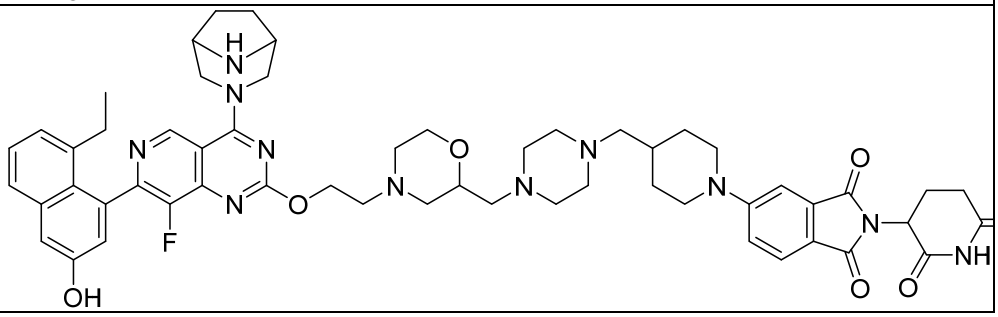
Tabla 1.

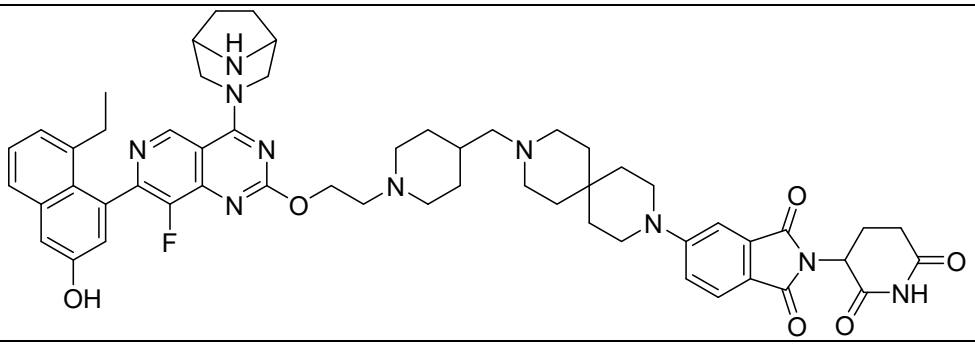
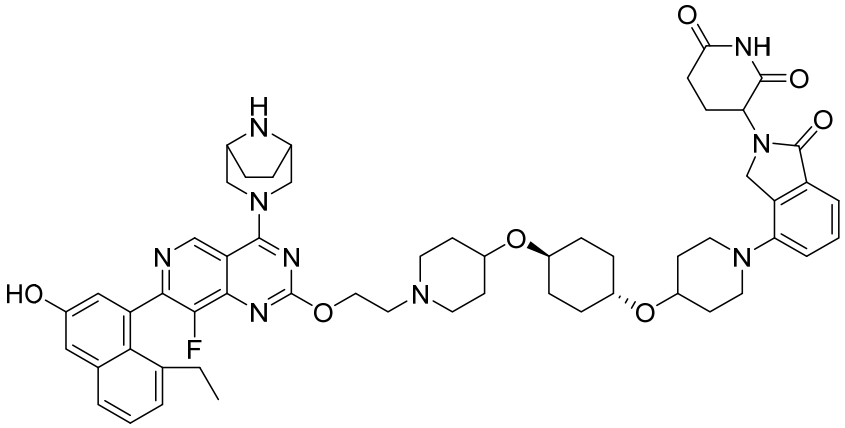
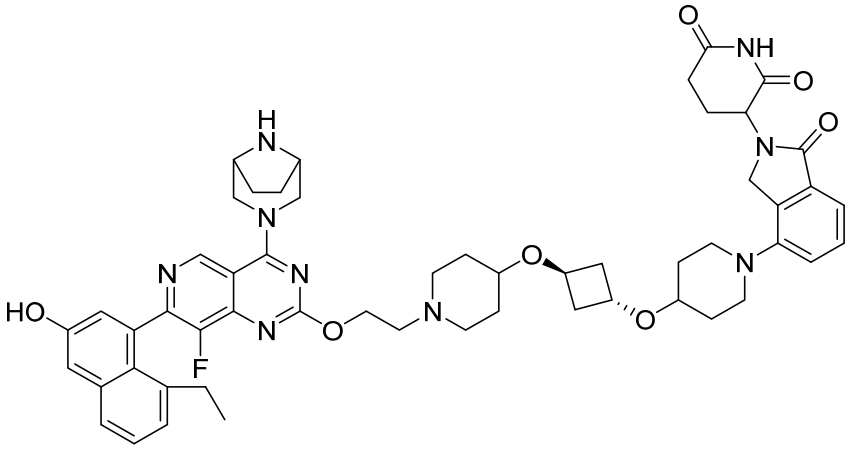
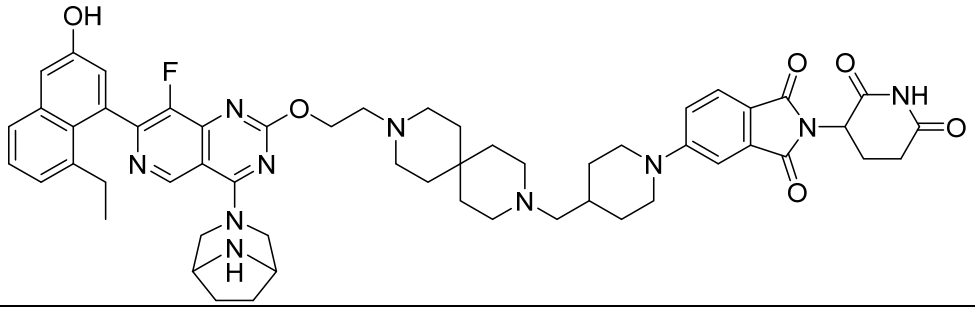
Compuesto	Estructura
1	

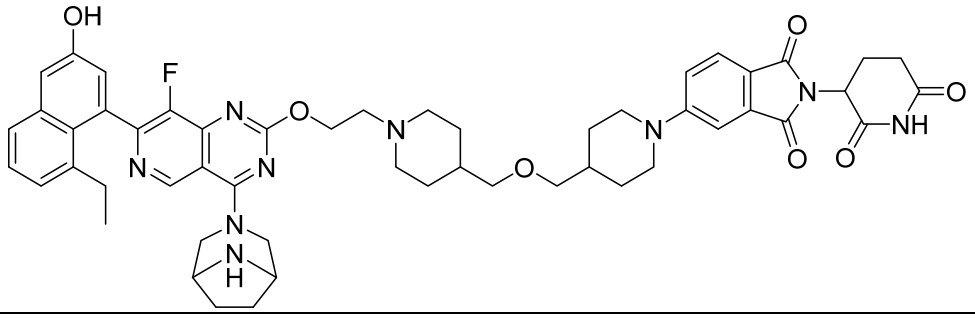
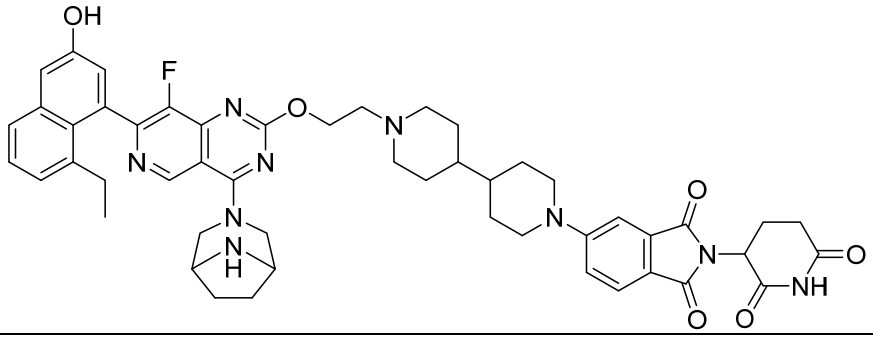
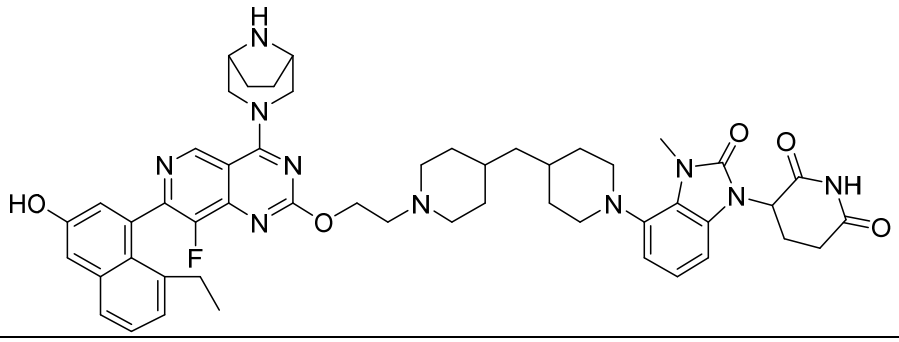
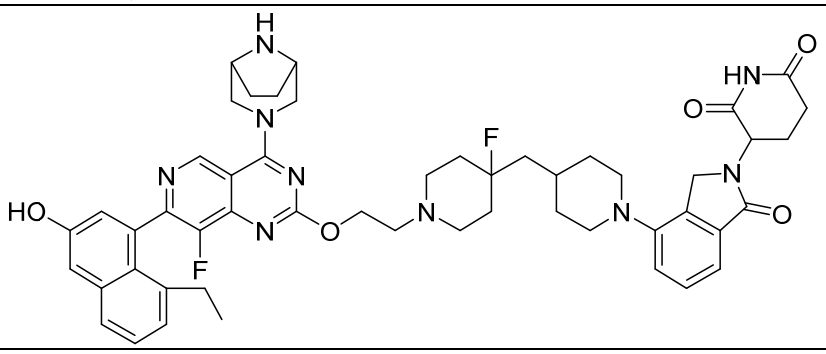
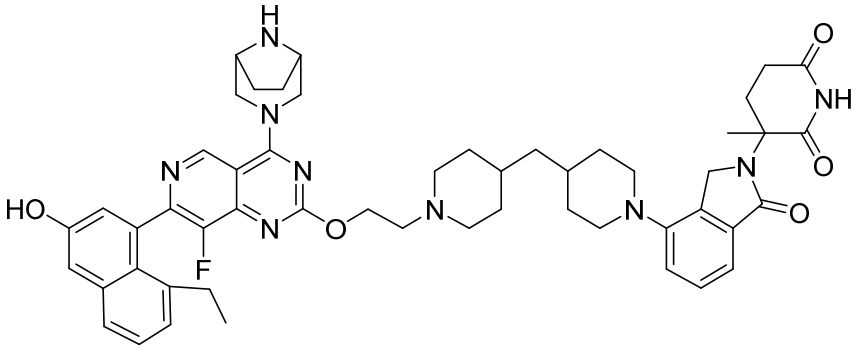
2	
3	
4	
5	
6	

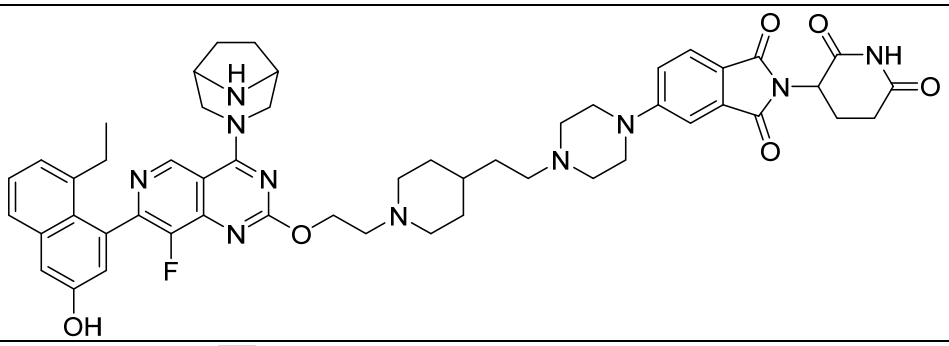
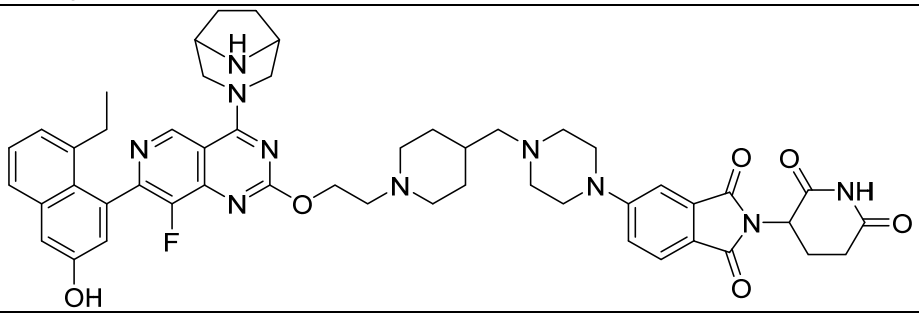
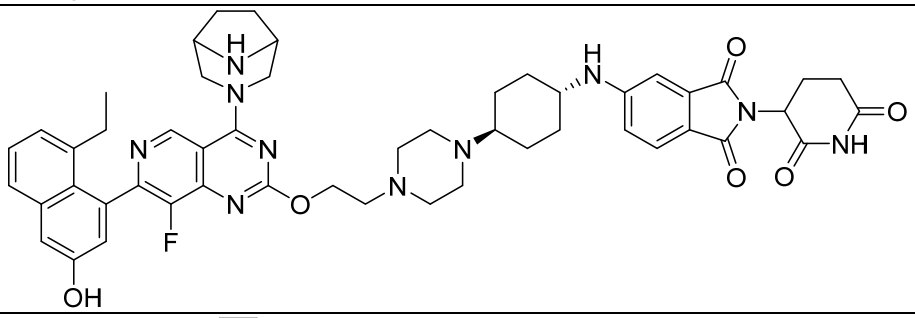
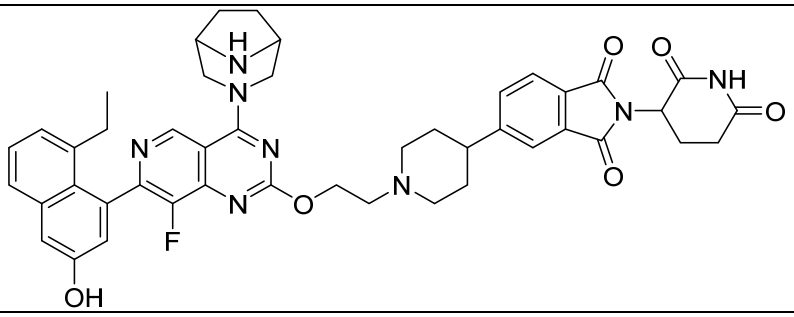
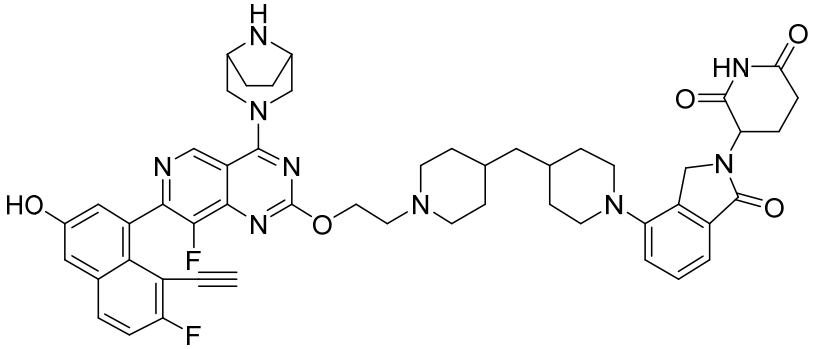
7	
8	
9	
10	
11	

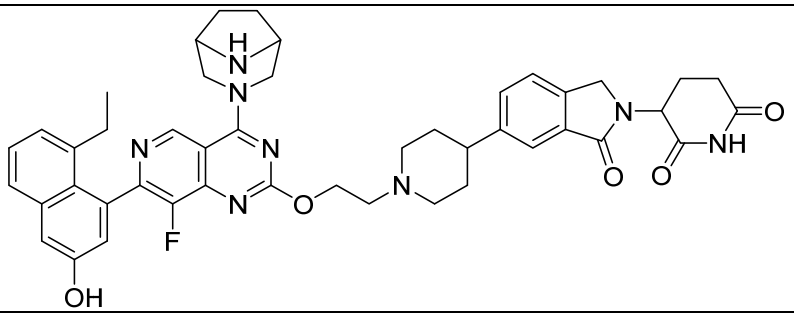
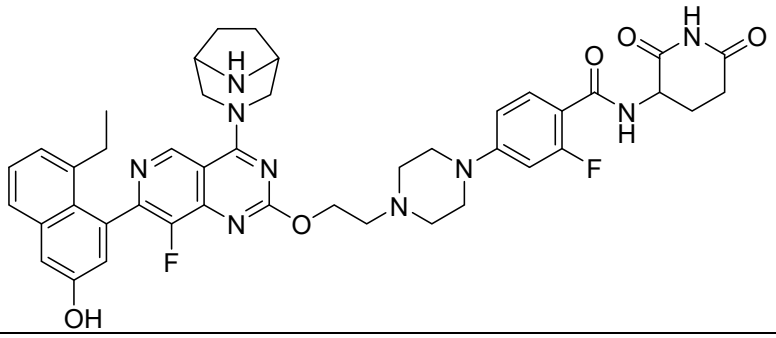
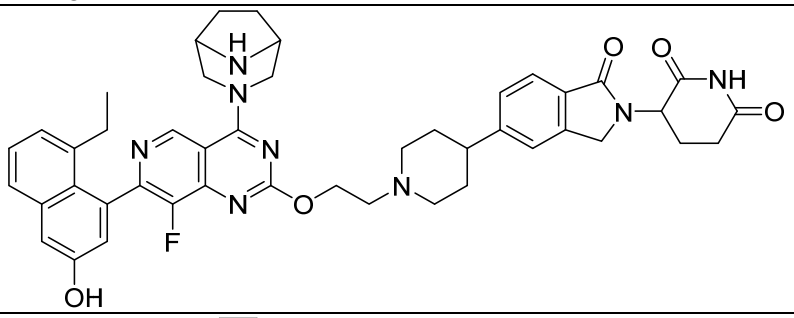
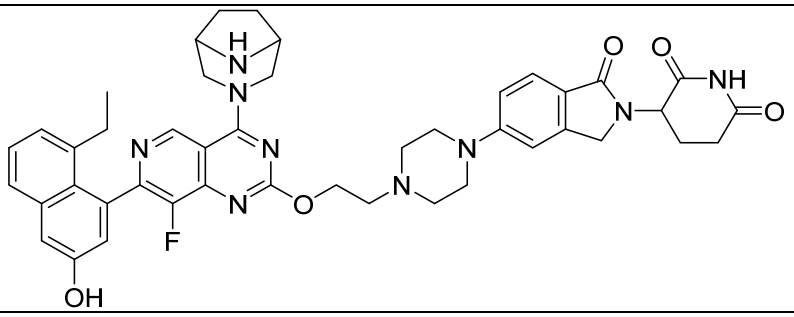
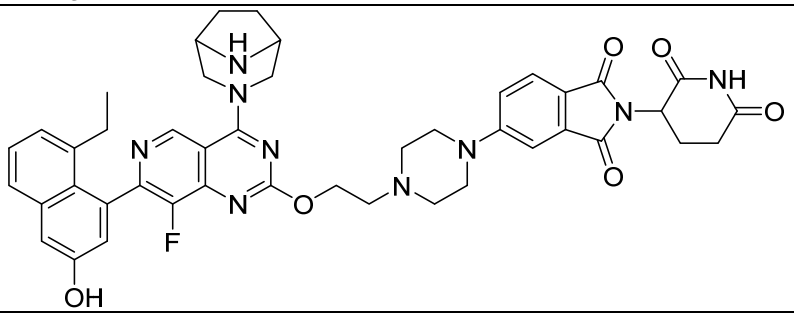
12	
13	
14	
15	
16	

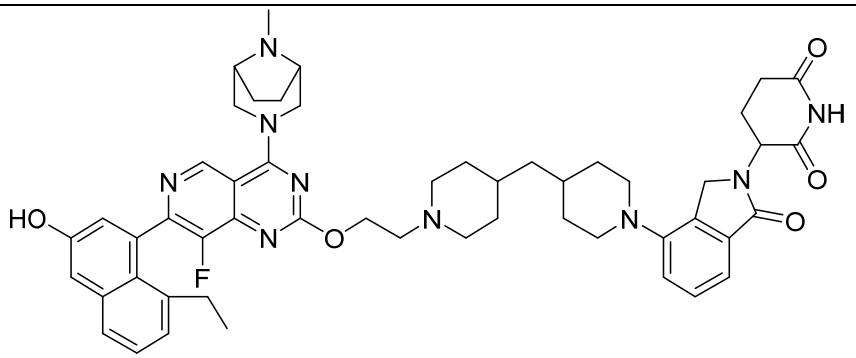
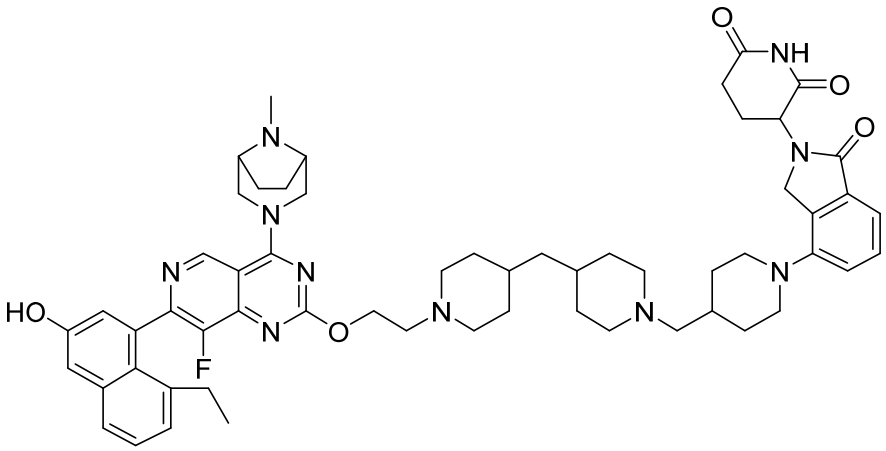
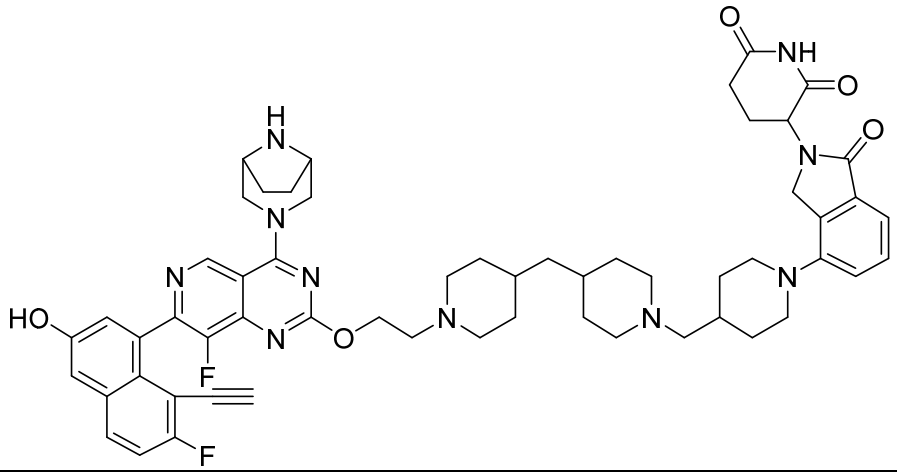
17	
18	
19	
20	
21	

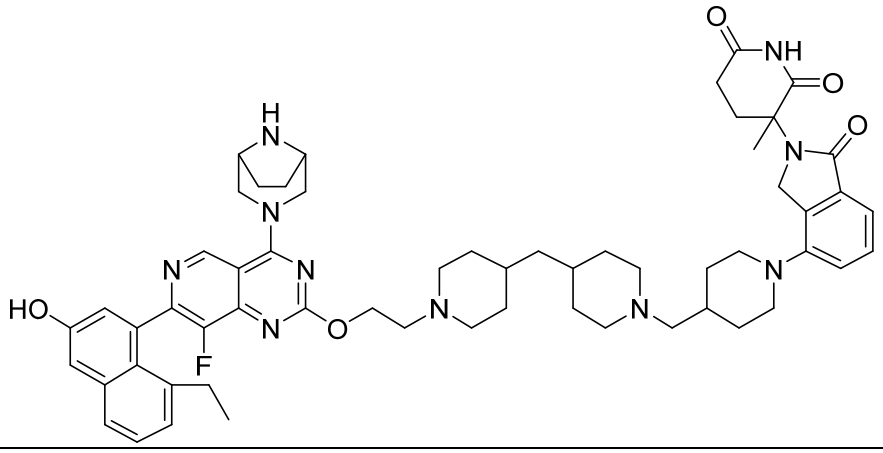
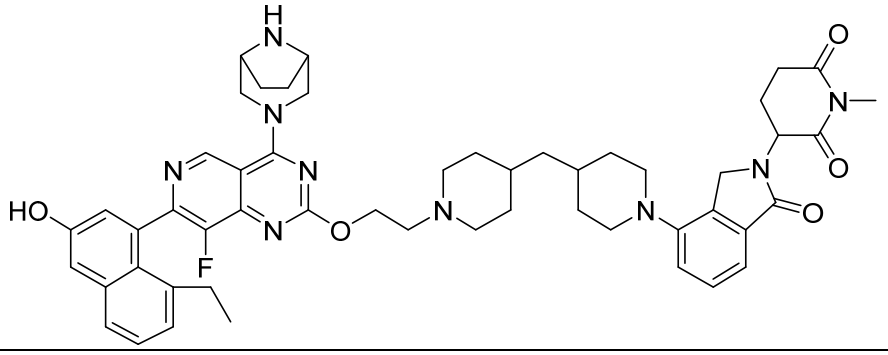
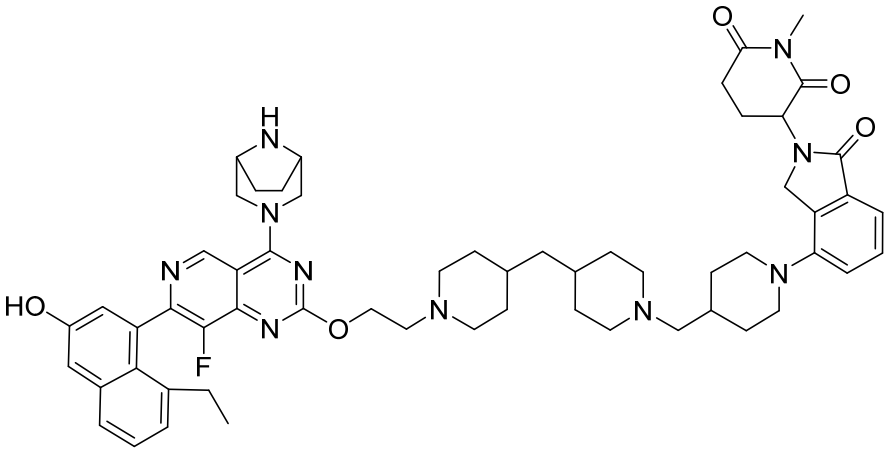
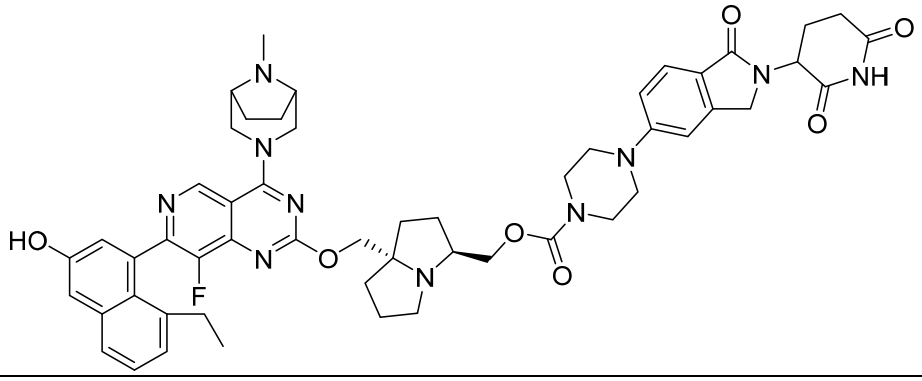
22	
23	
24	
25	

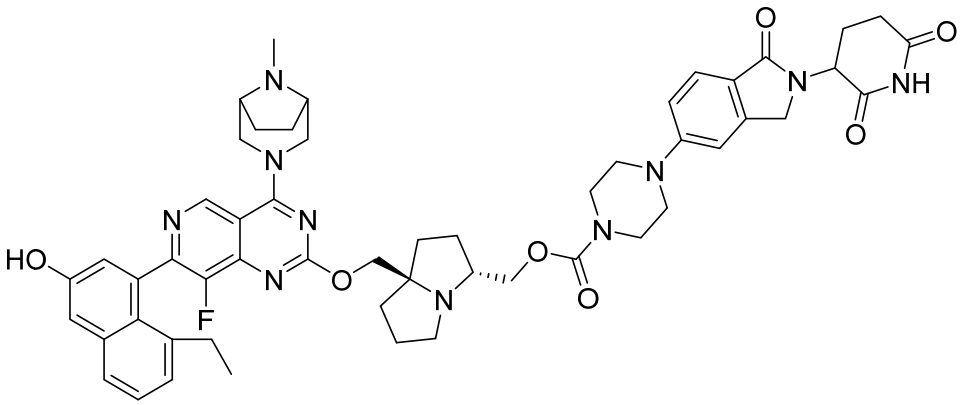
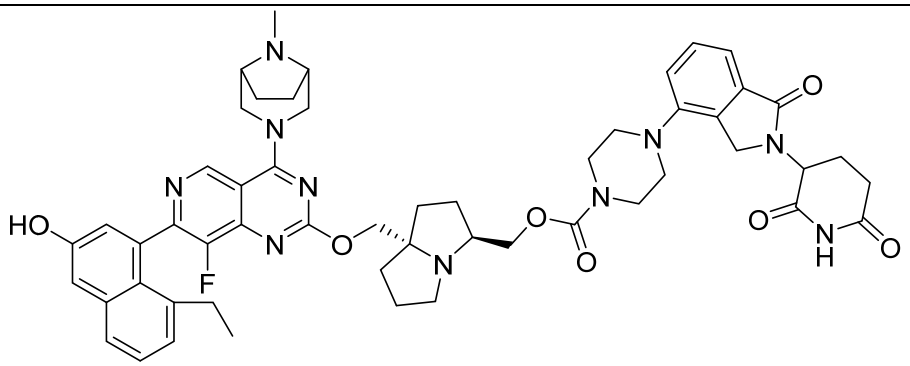
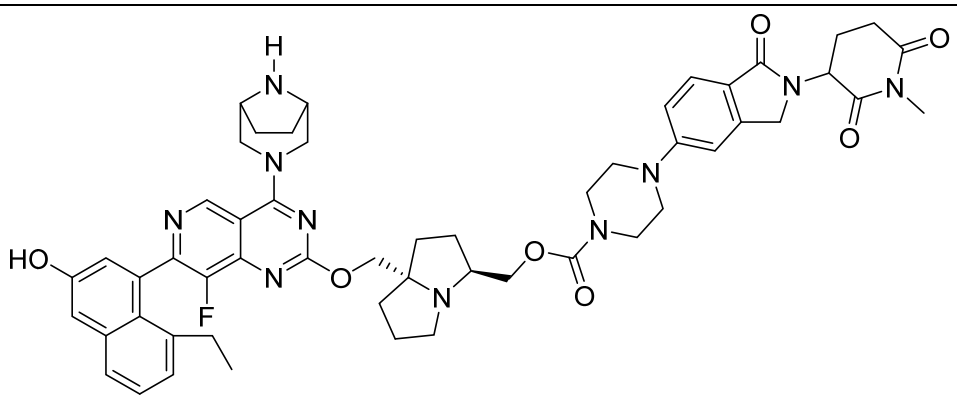
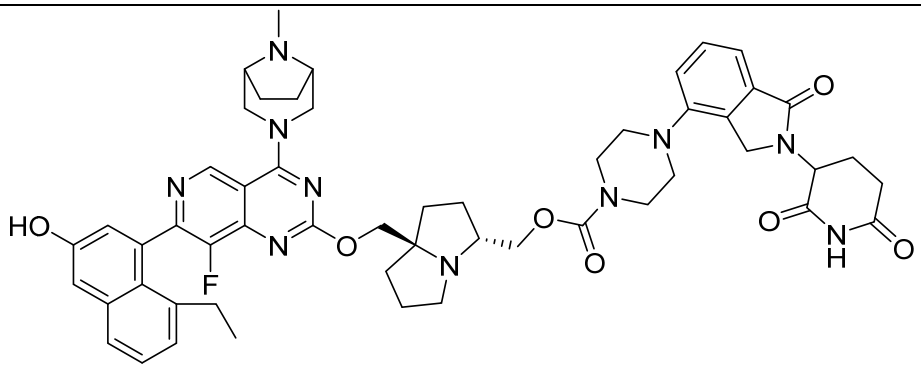
26	
27	
28	
29	
30	

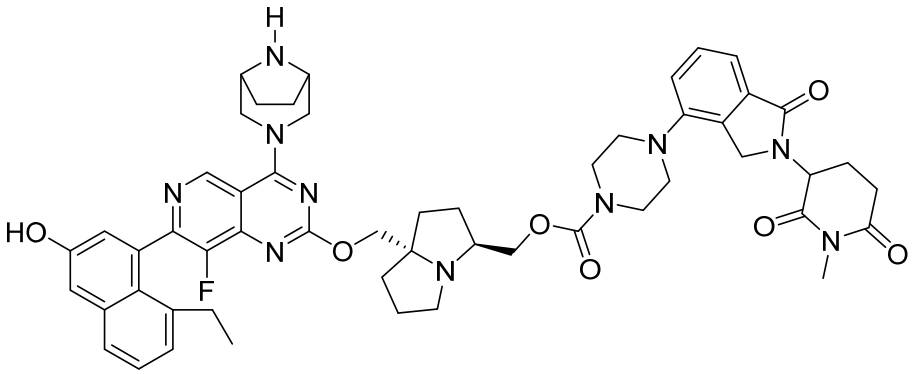
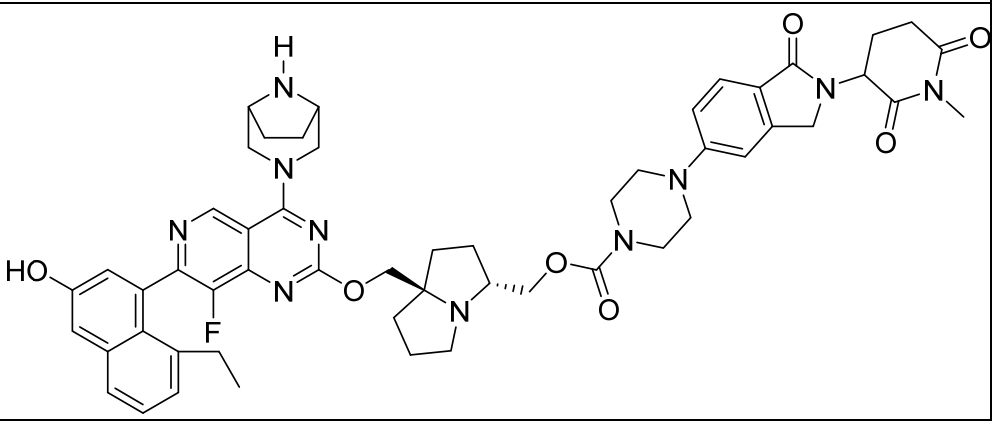
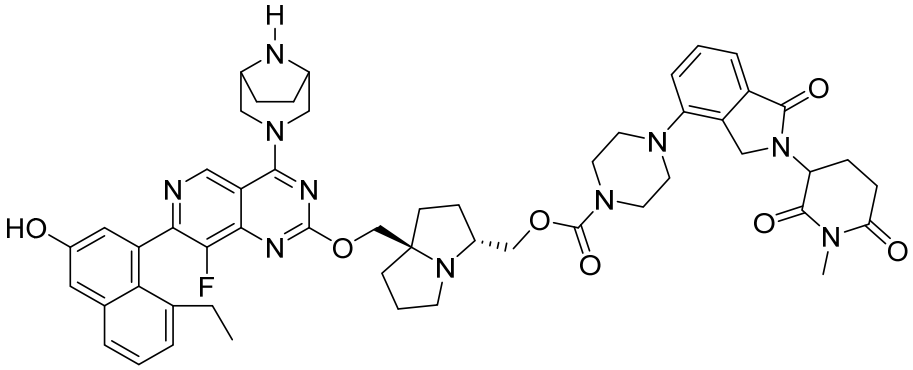
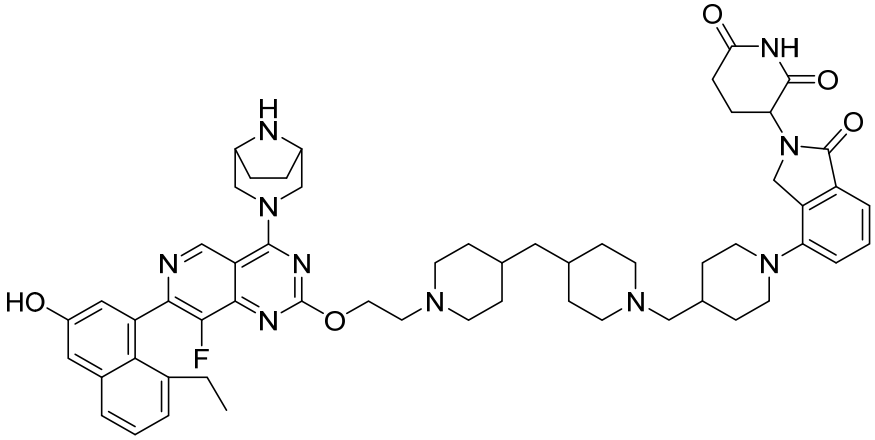
31	
32	
33	
34	
35	

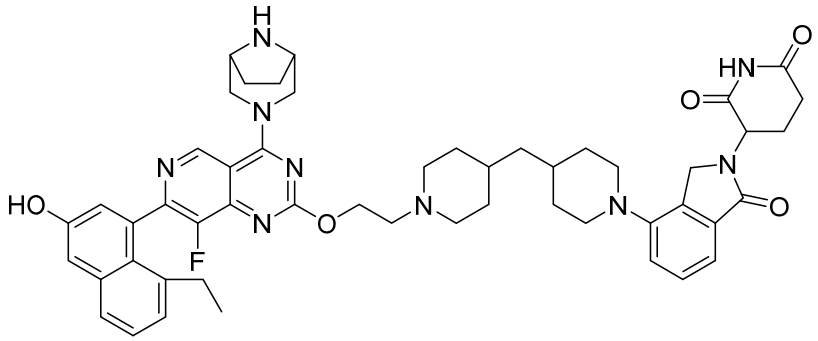
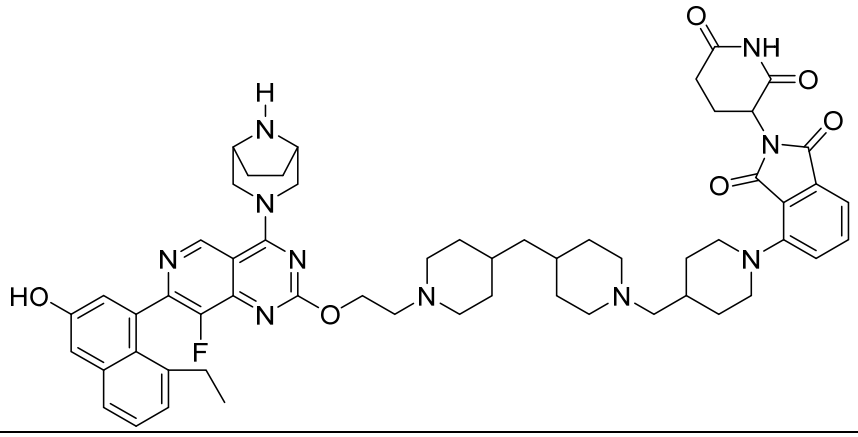
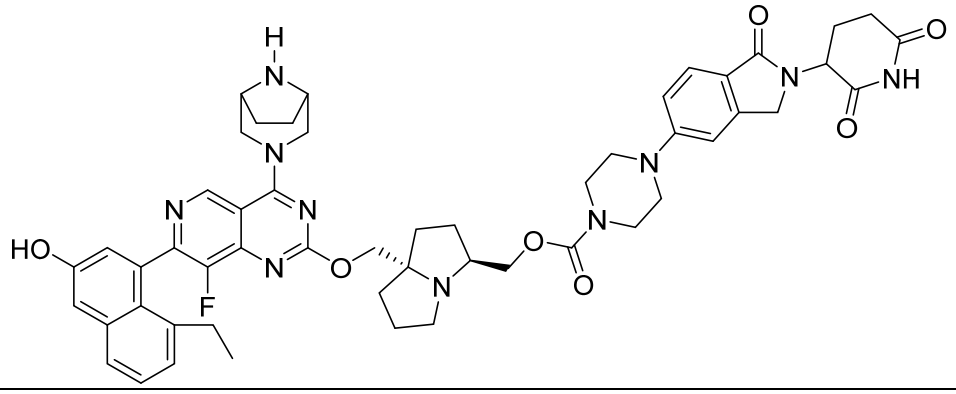
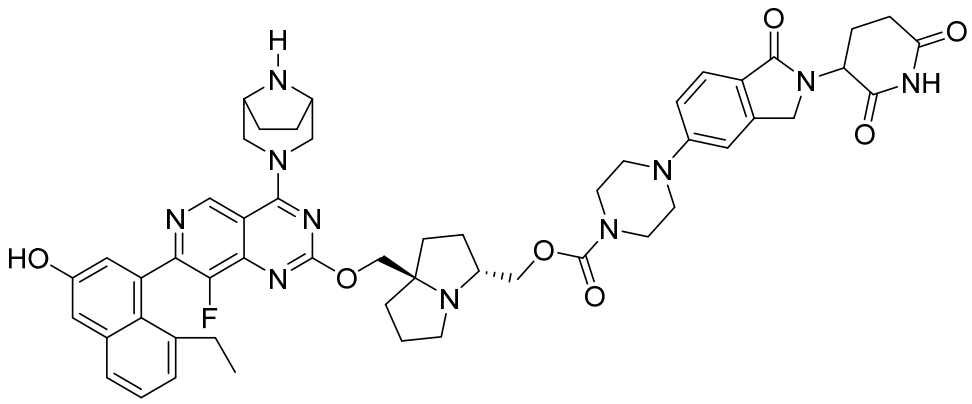
36	
37	
38	
39	
40	

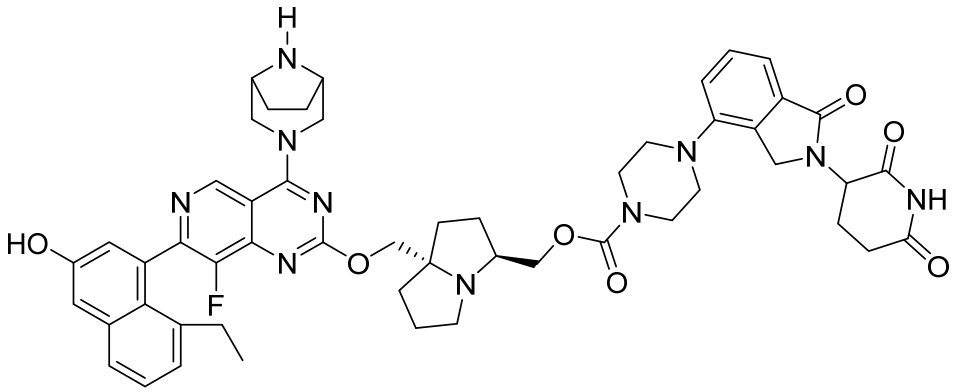
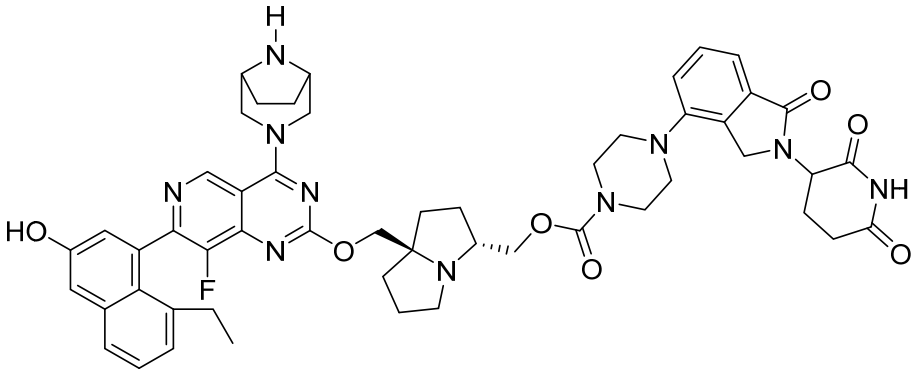
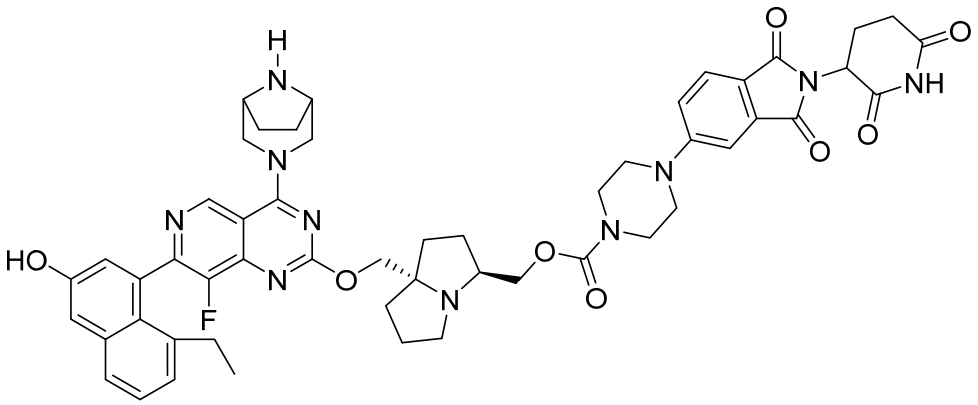
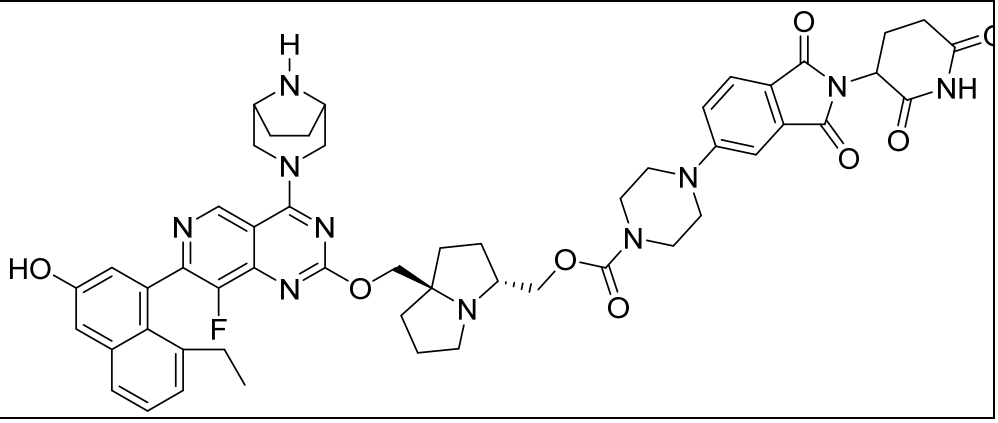
41	
42	
43	

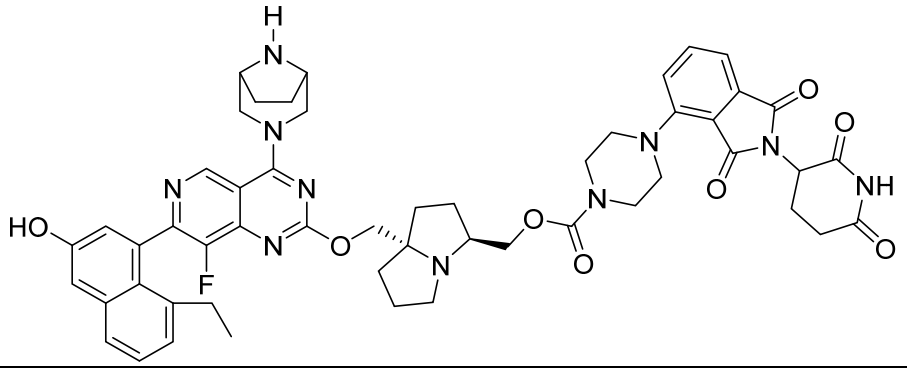
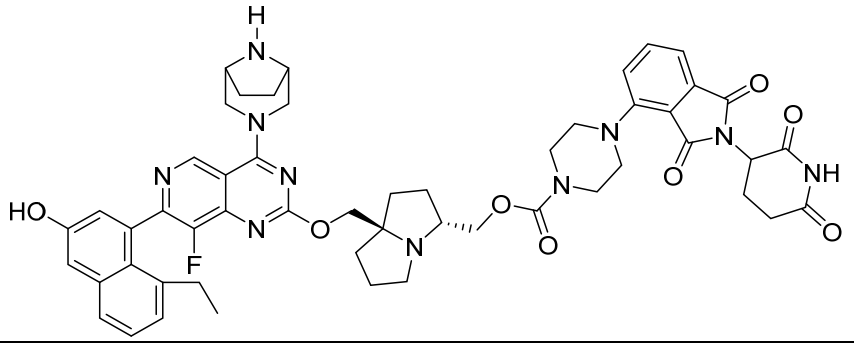
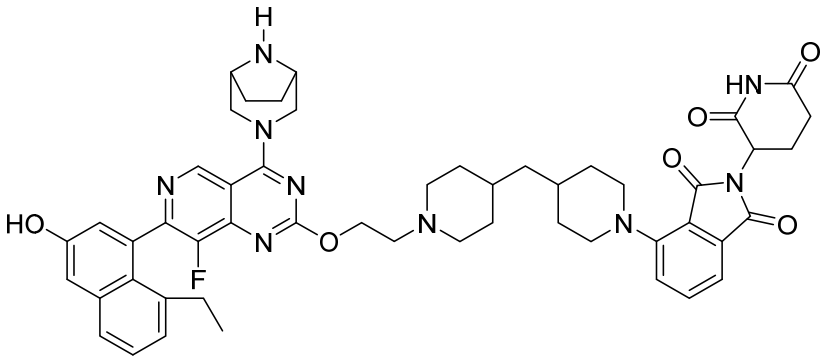
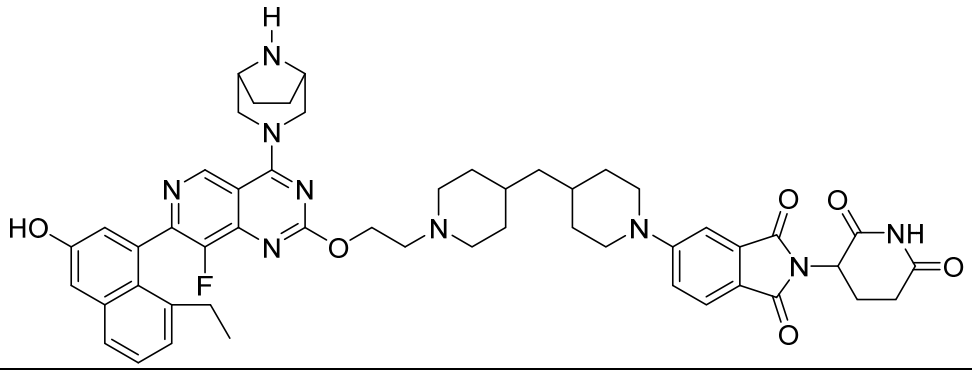
44	
45	
46	
47	

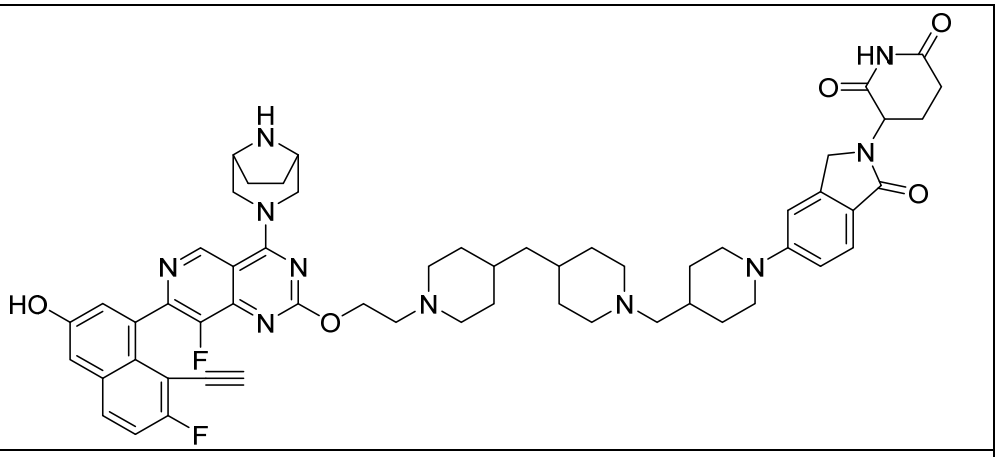
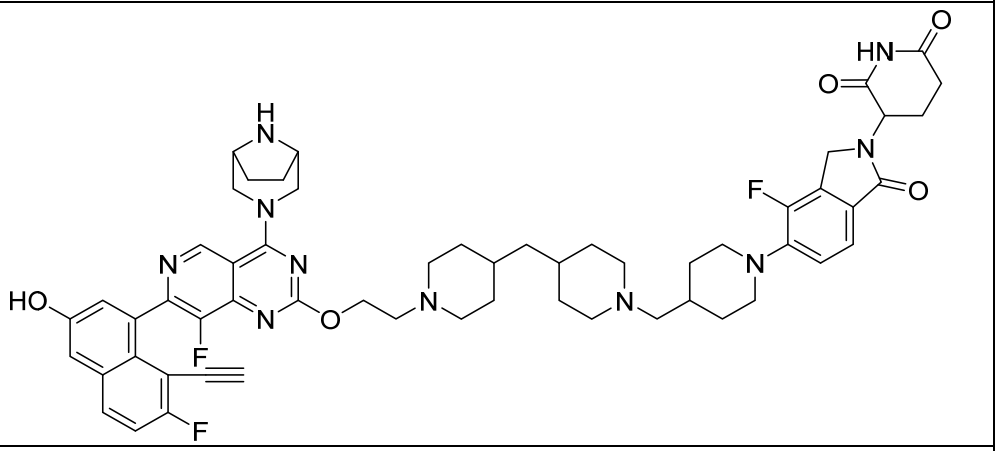
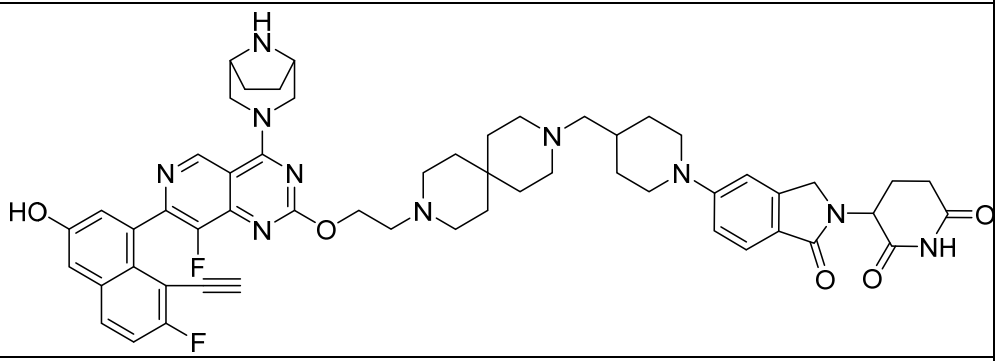
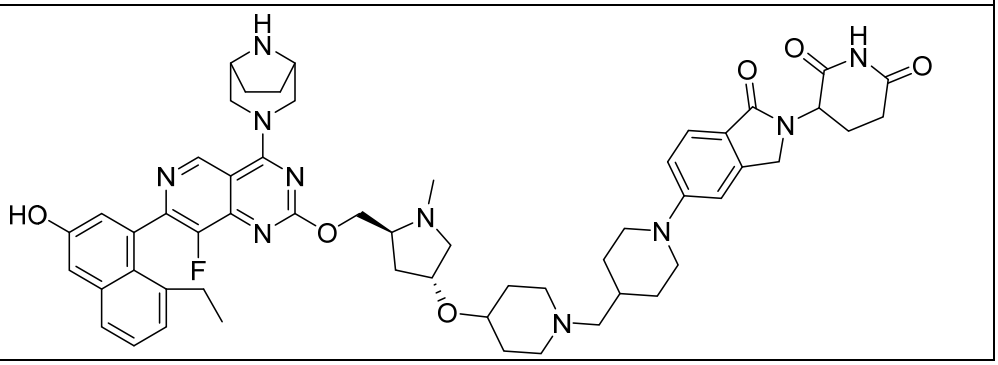
48	
49	
50	
51	

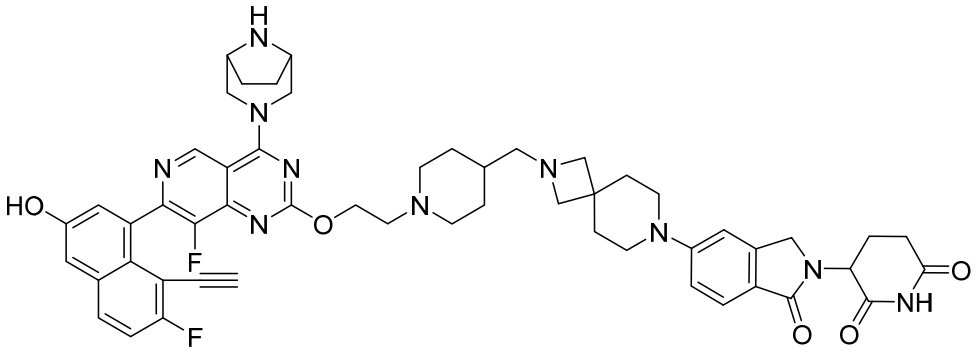
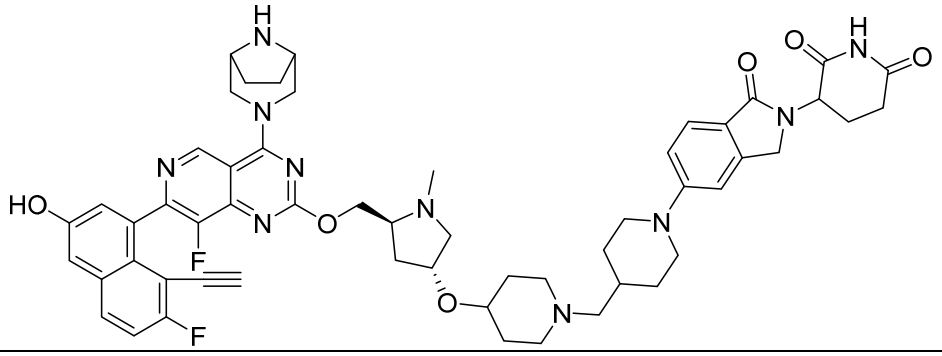
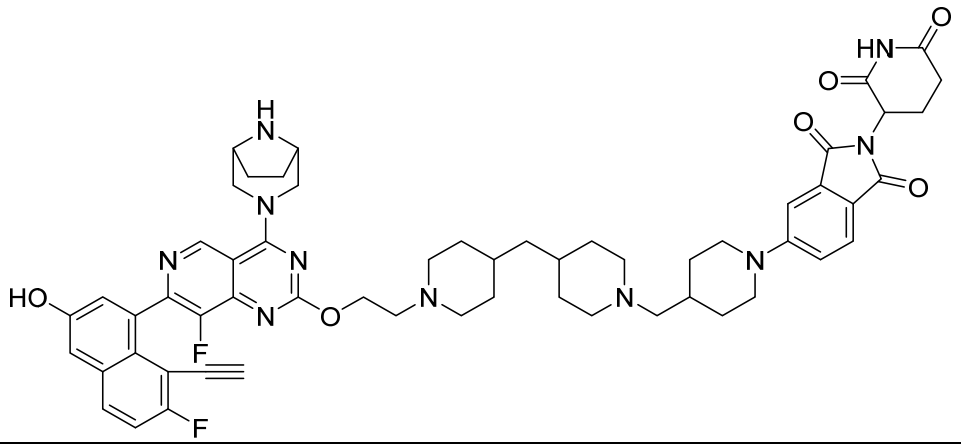
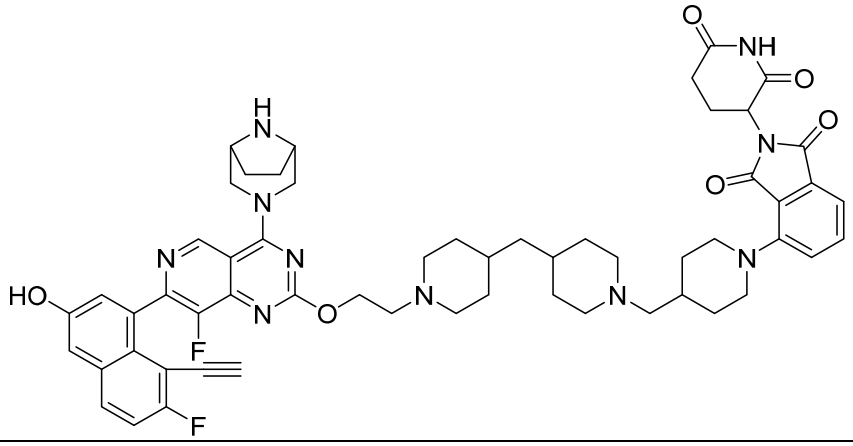
52	
53	
54	
55	

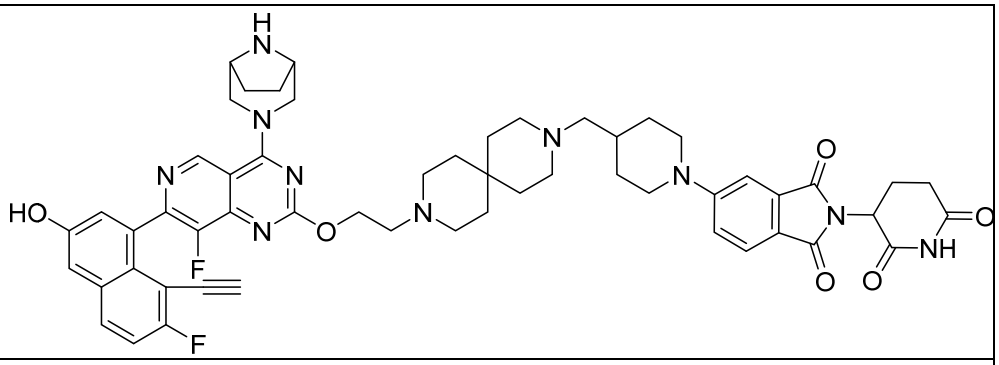
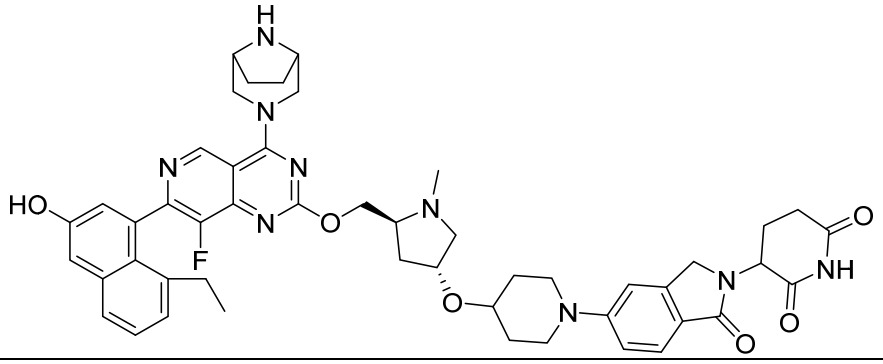
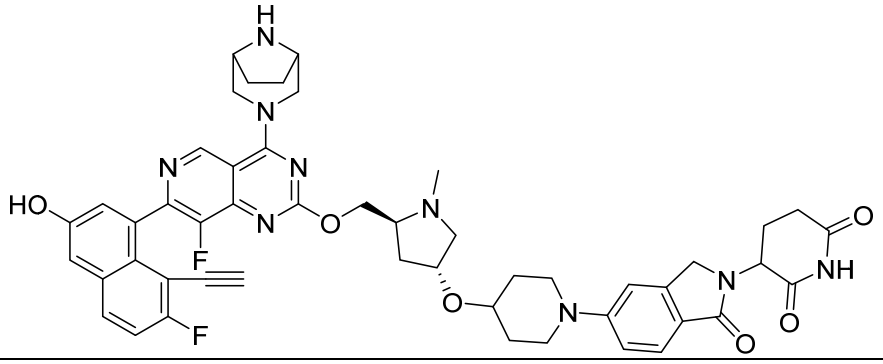
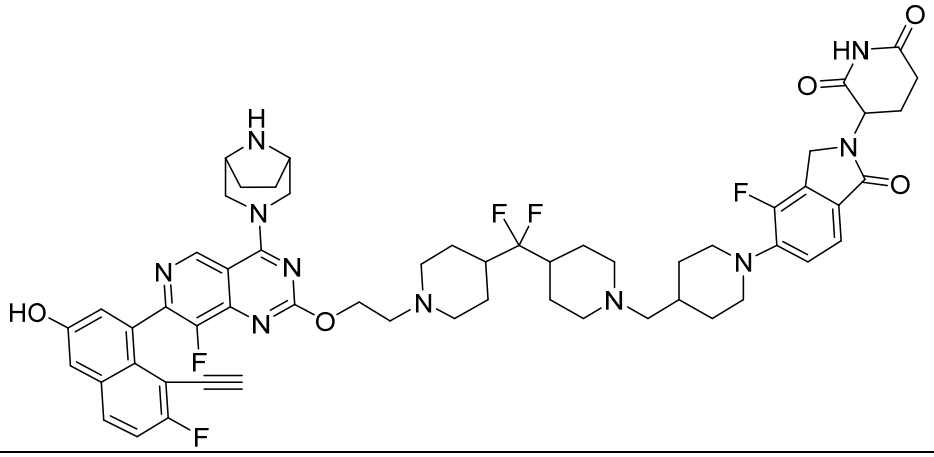
56	
57	
58	
59	

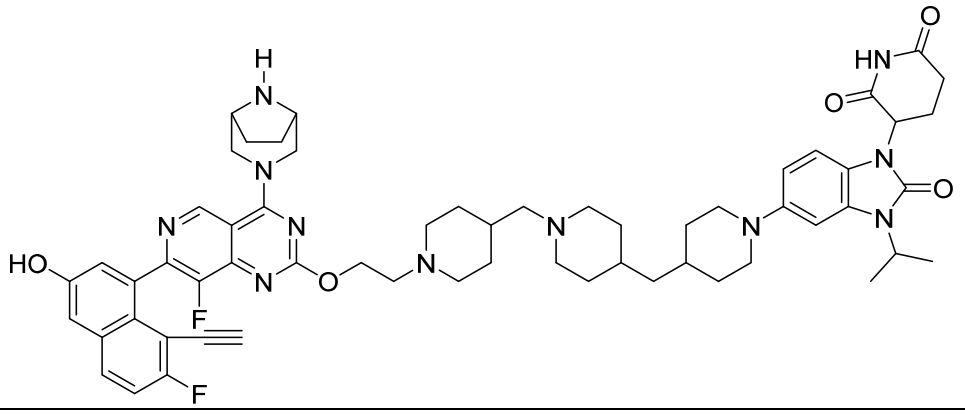
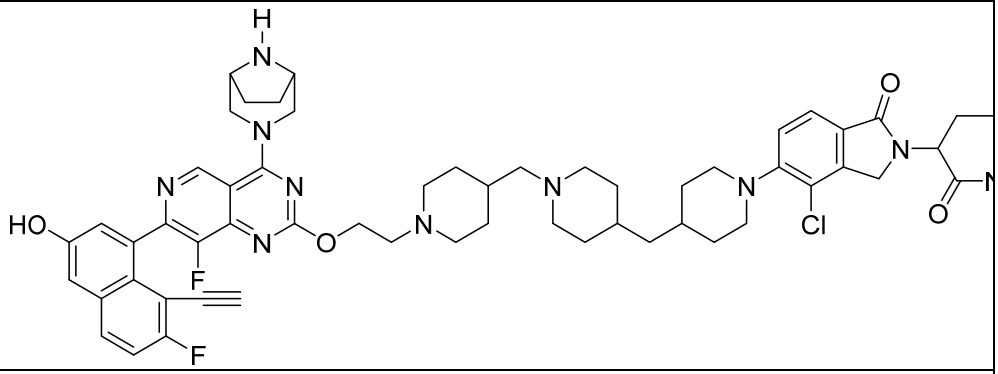
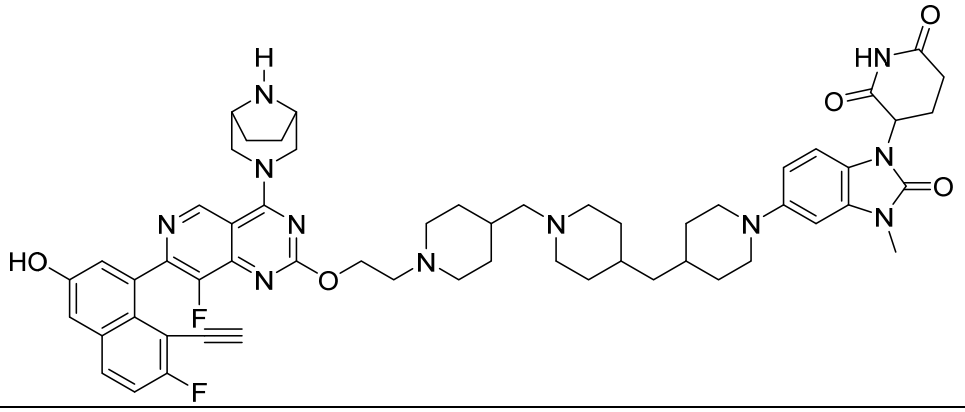
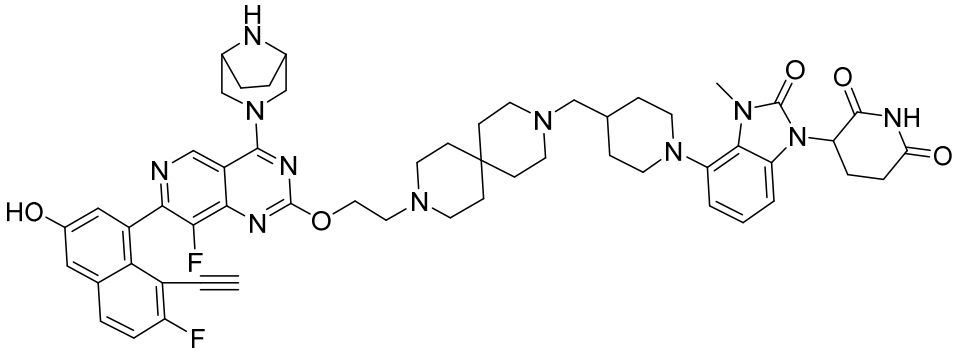
60	
61	
62	
63	

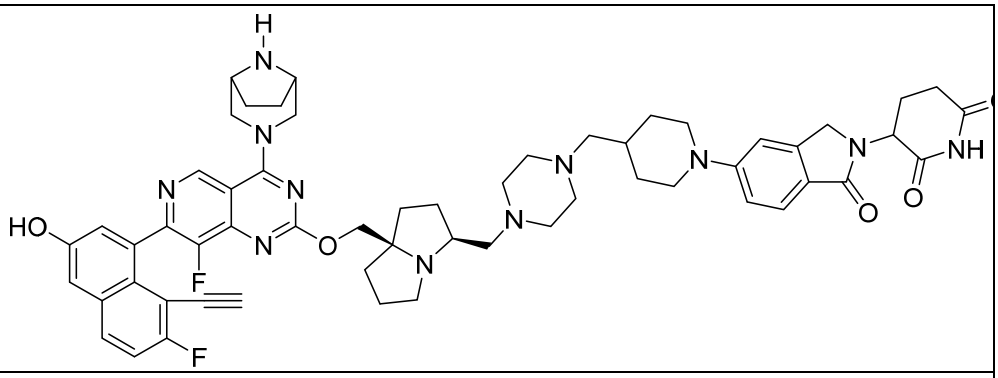
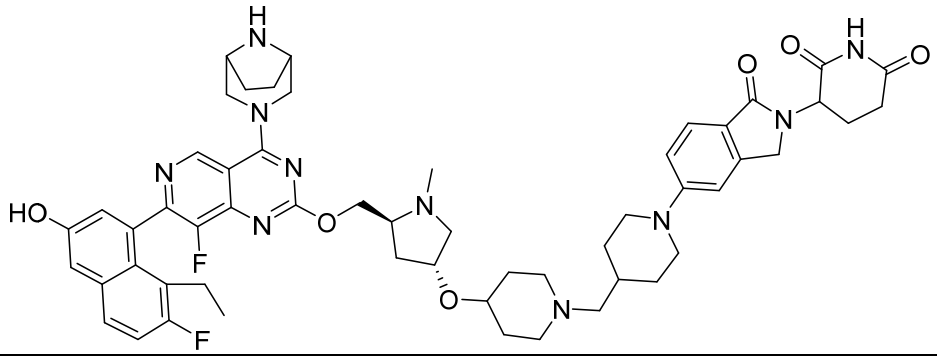
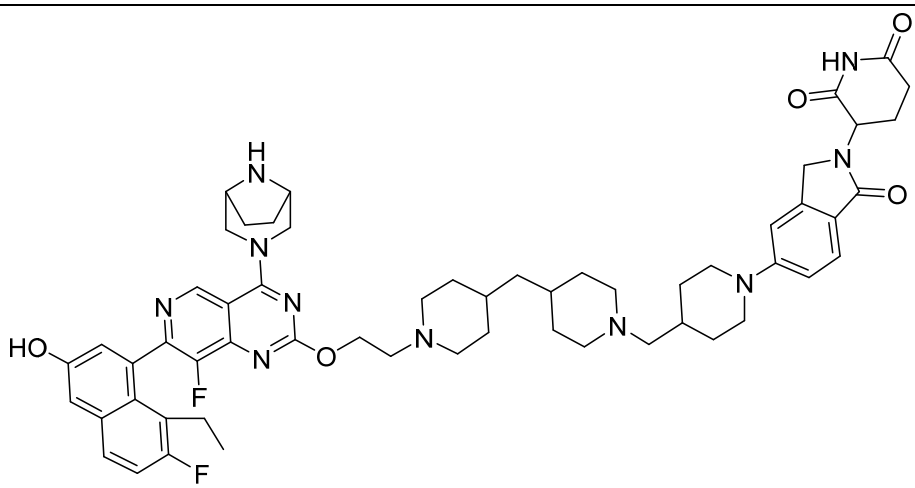
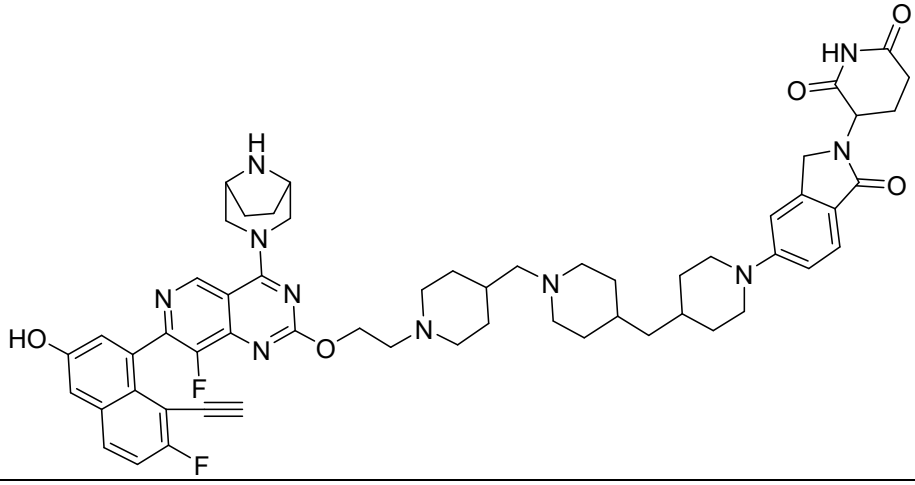
64	
65	
66	
67	

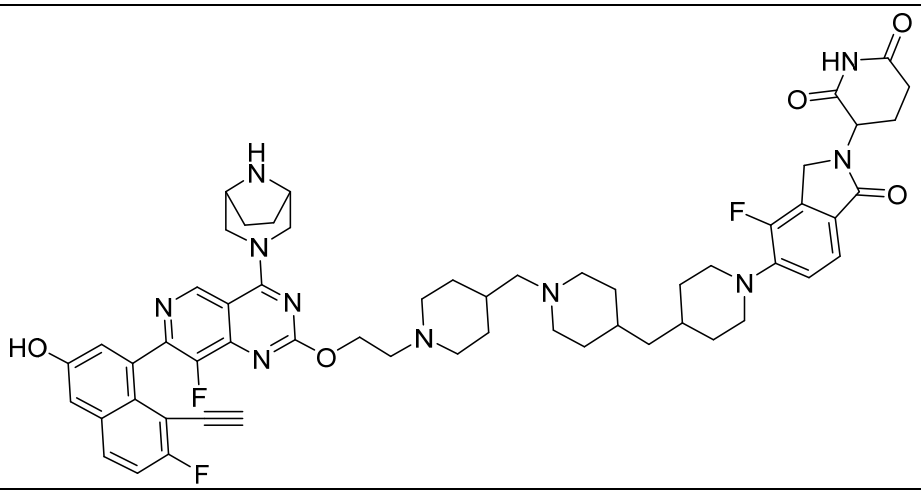
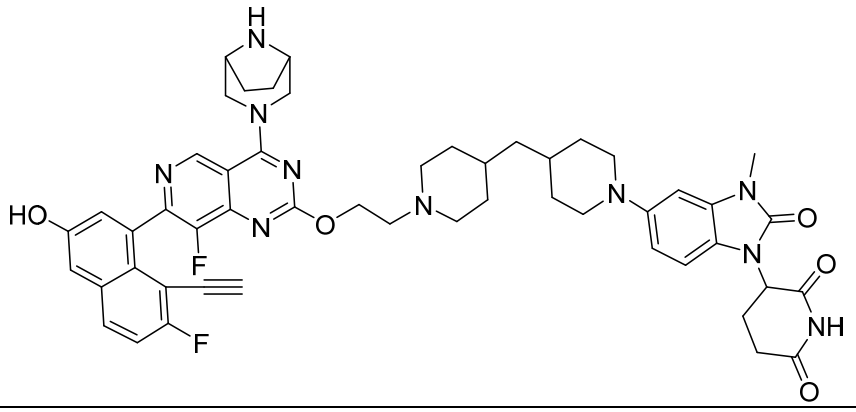
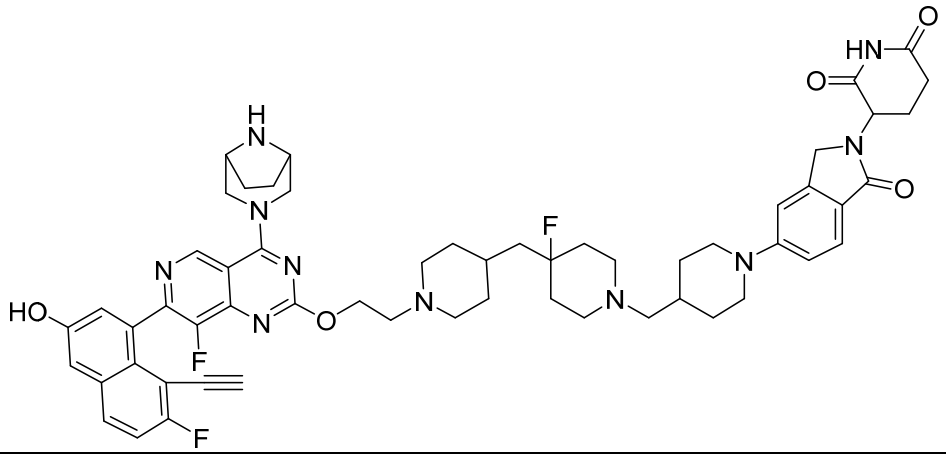
68	
69	
70	
71	

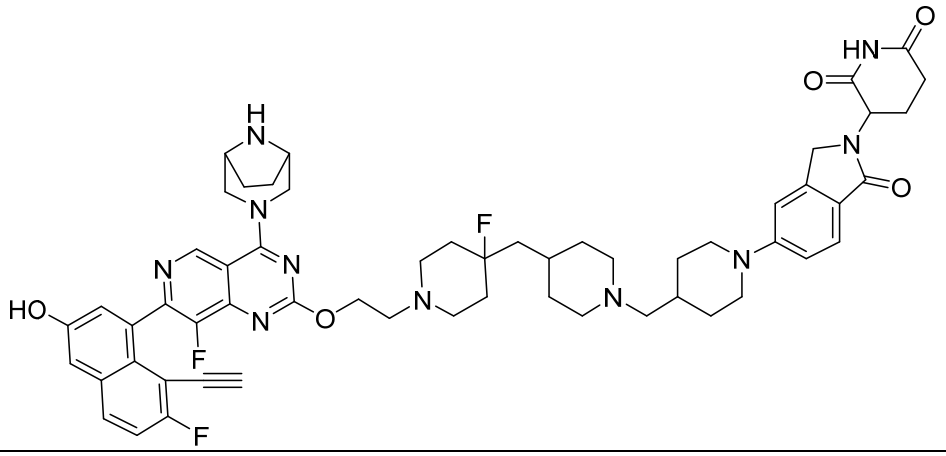
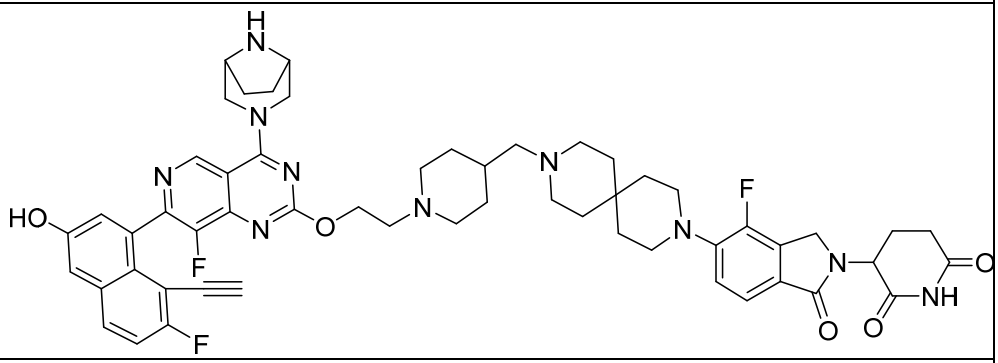
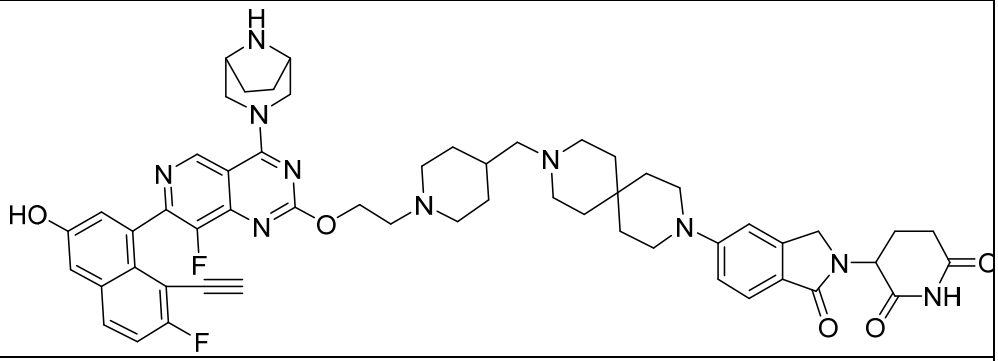
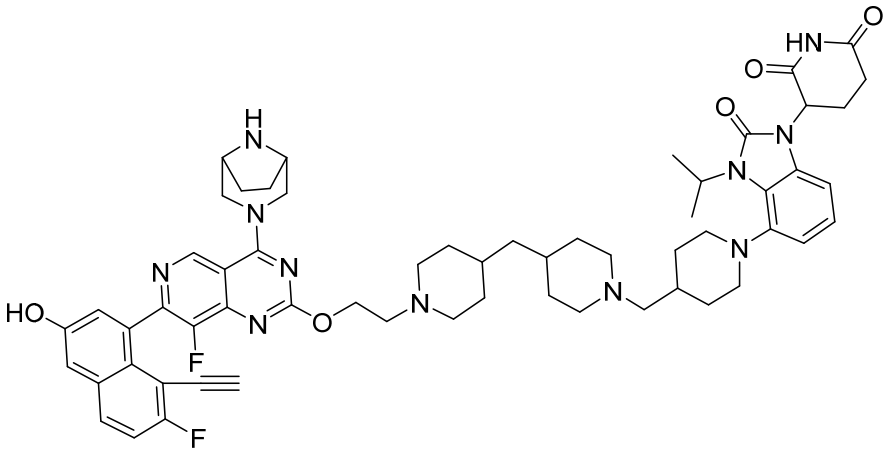
72	
73	
74	
75	

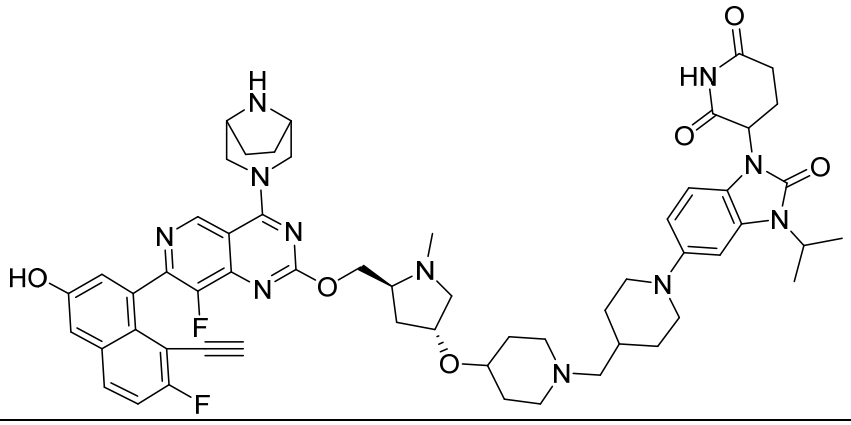
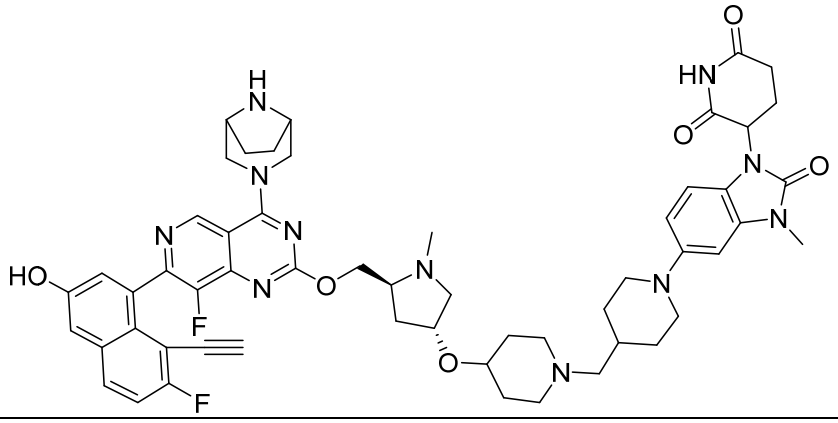
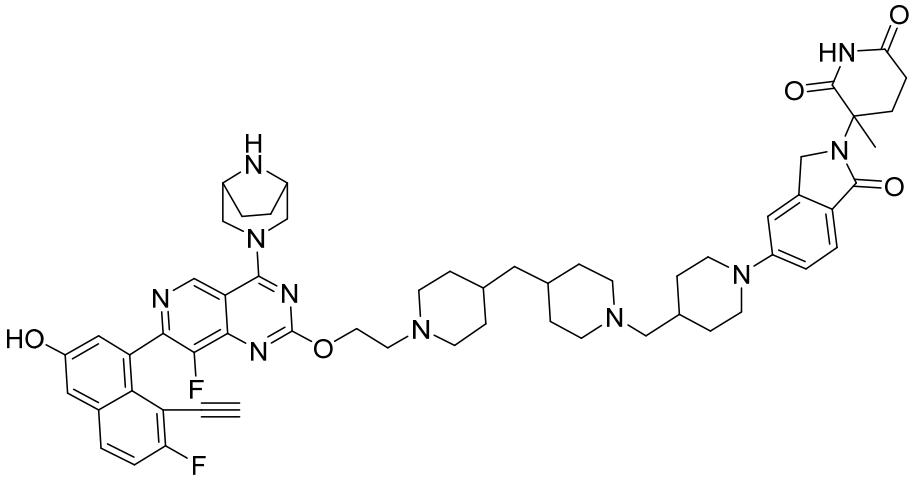
76	
77	
78	
79	

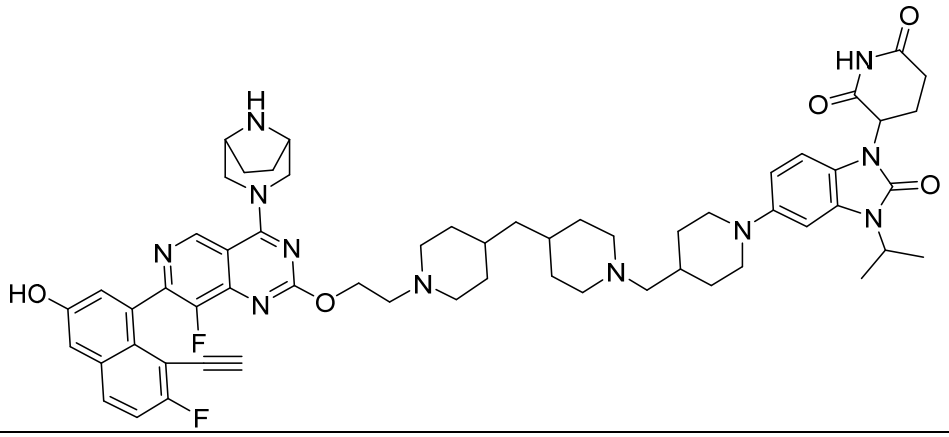
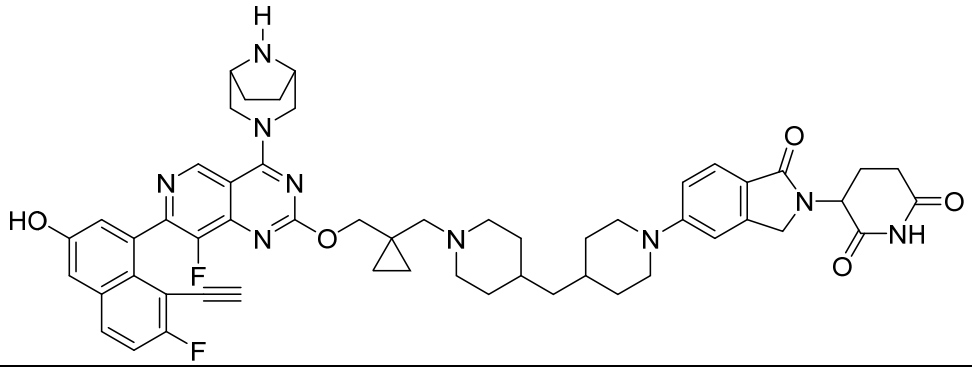
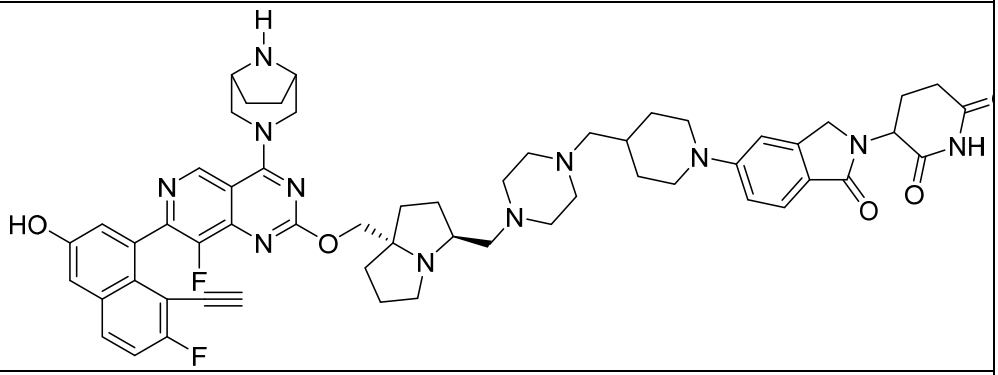
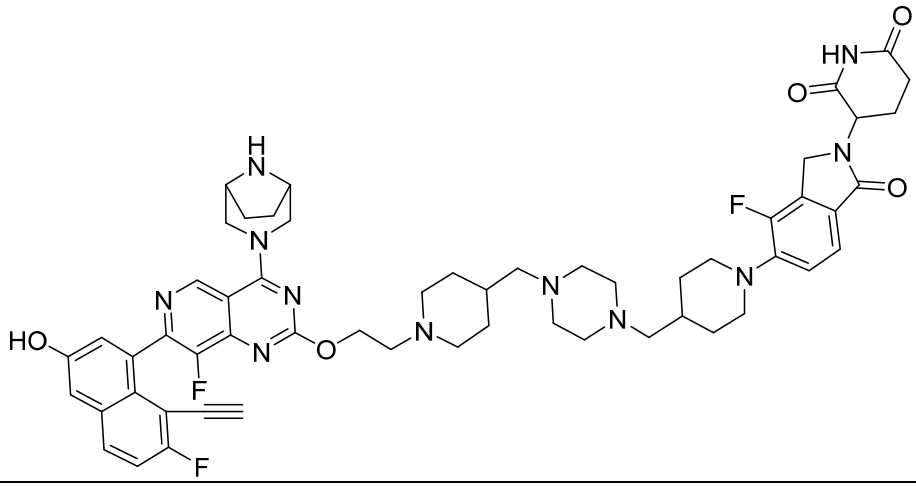
80	
81	
82	
83	

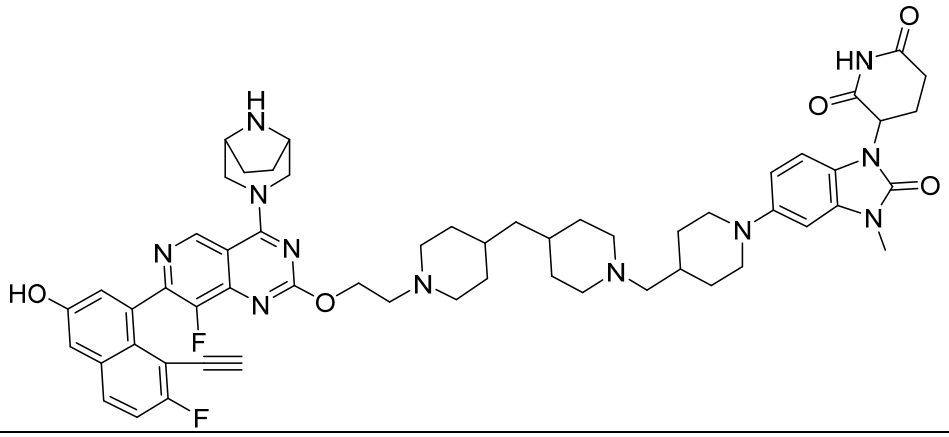
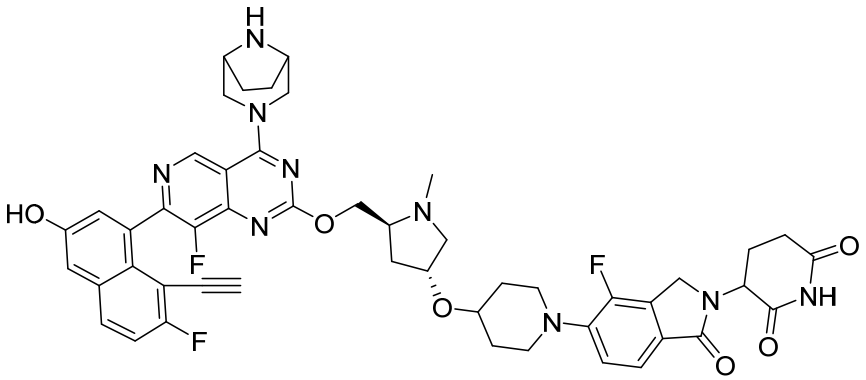
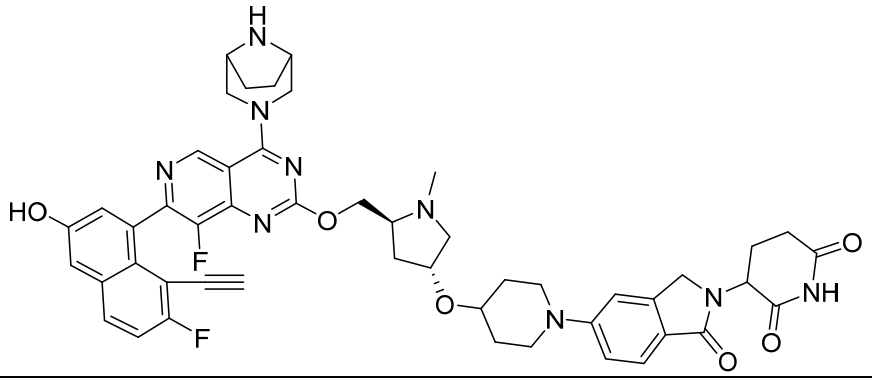
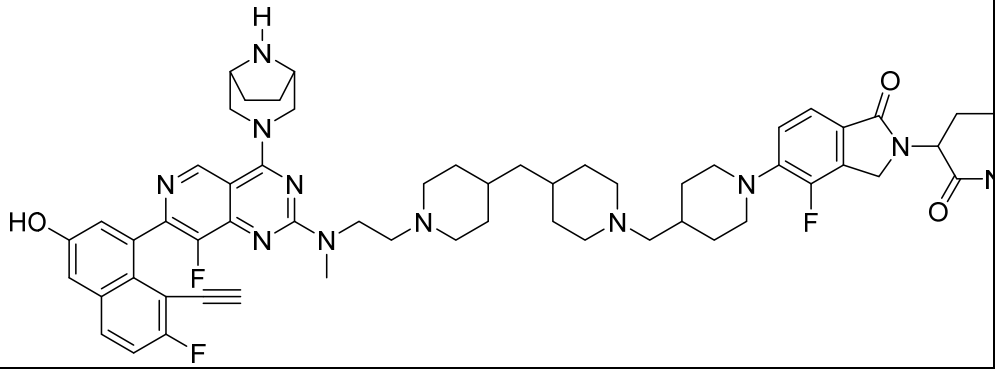
84	
85	
86	
87	

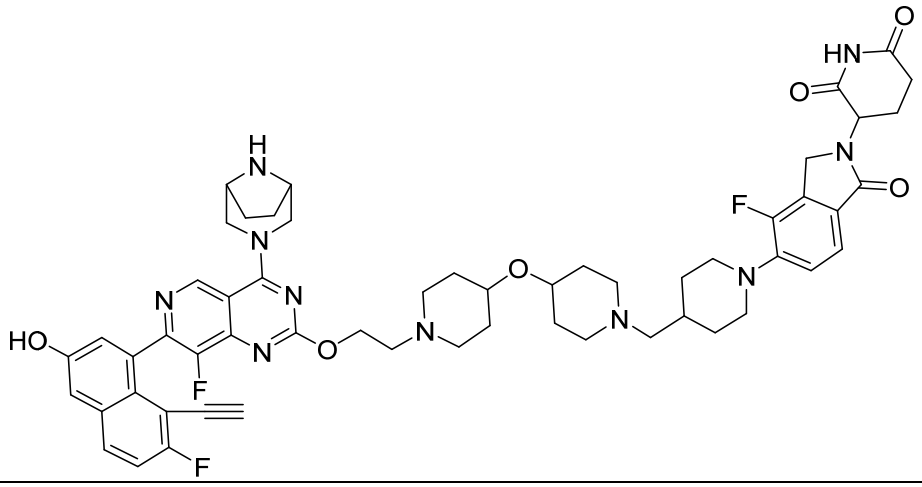
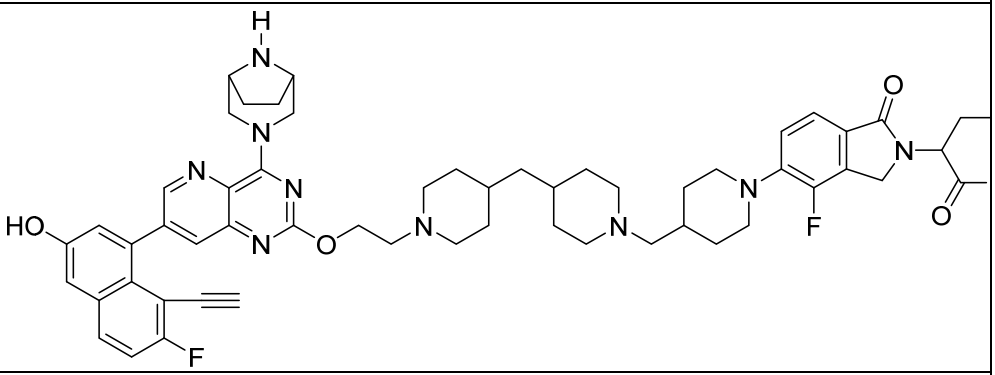
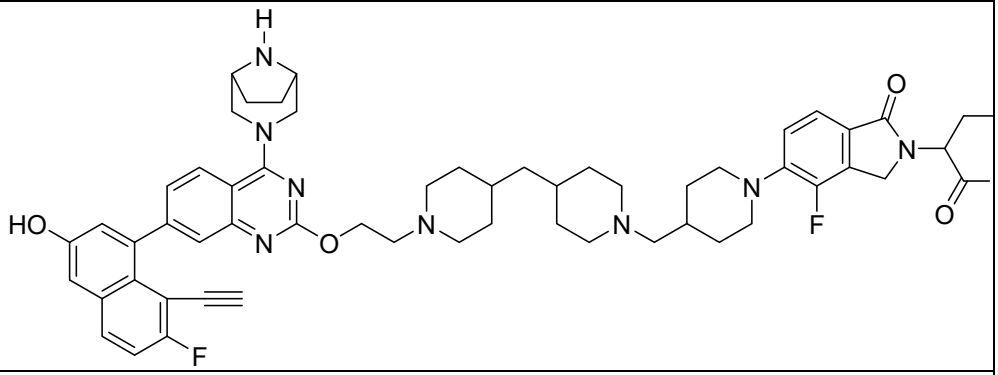
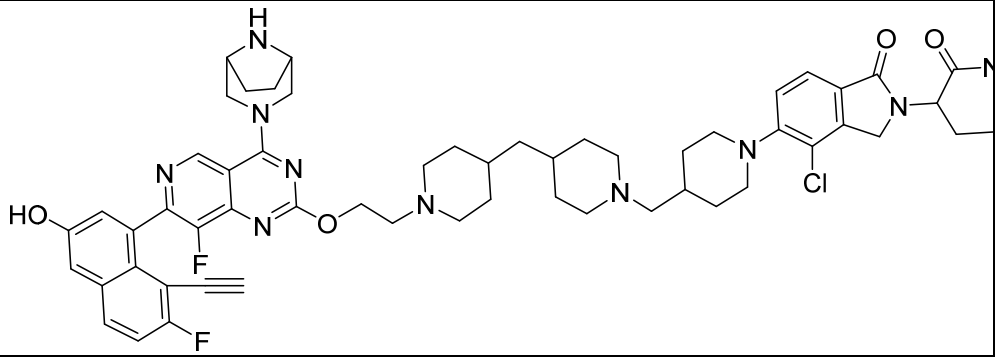
88	
89	
90	

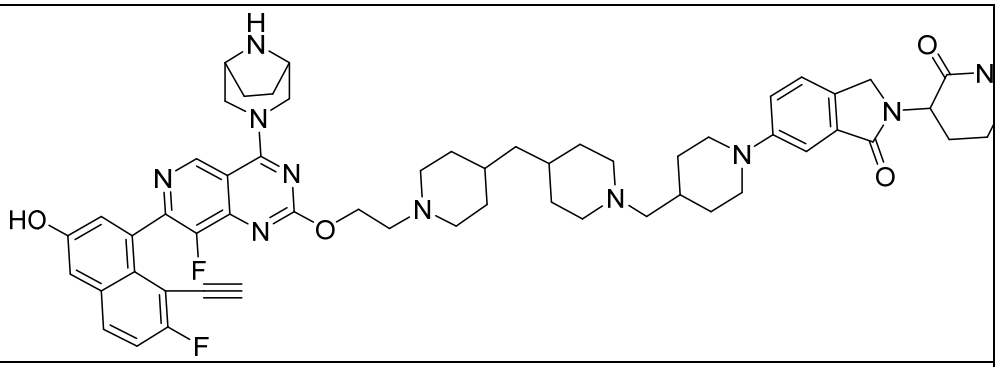
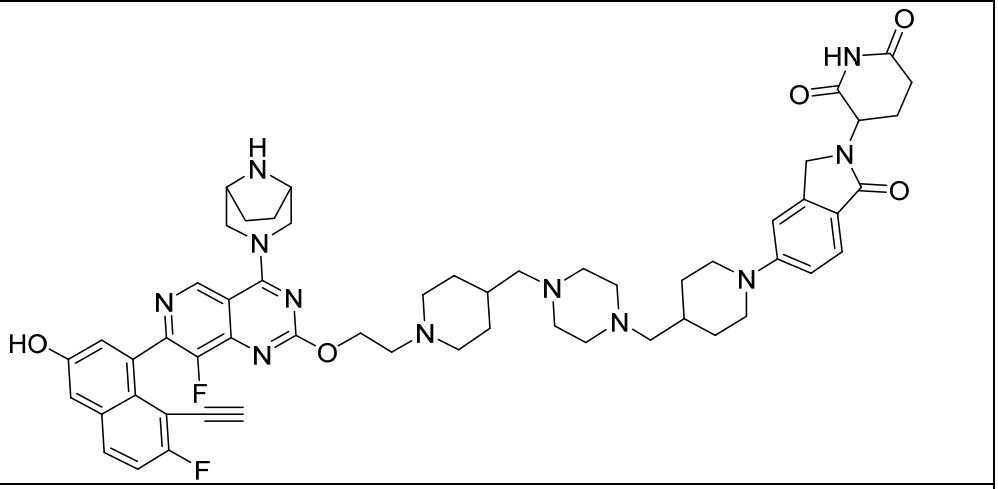
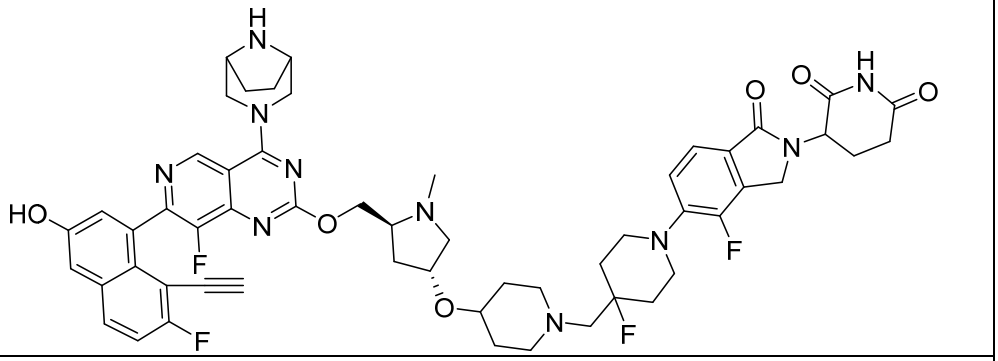
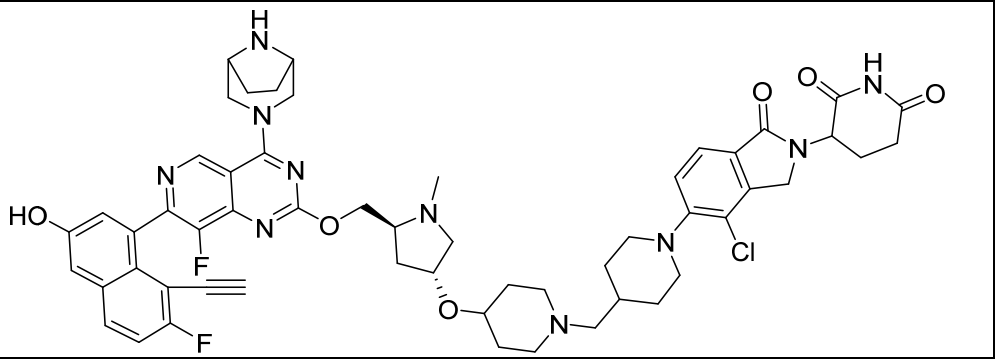
91	
92	
93	
94	

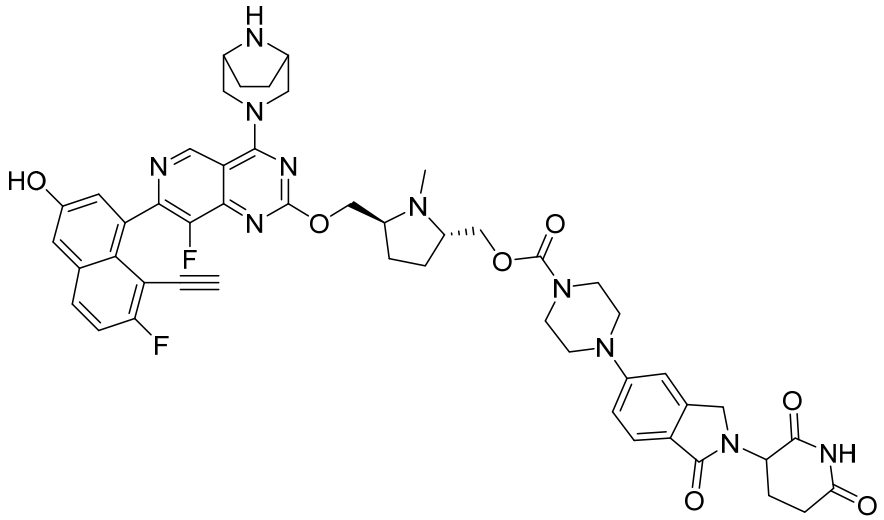
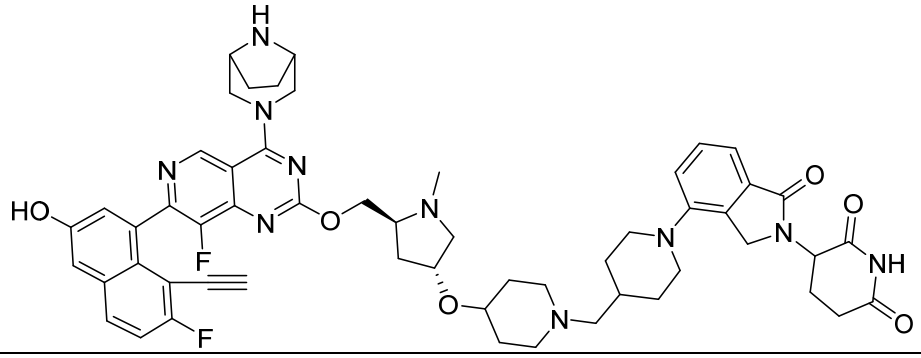
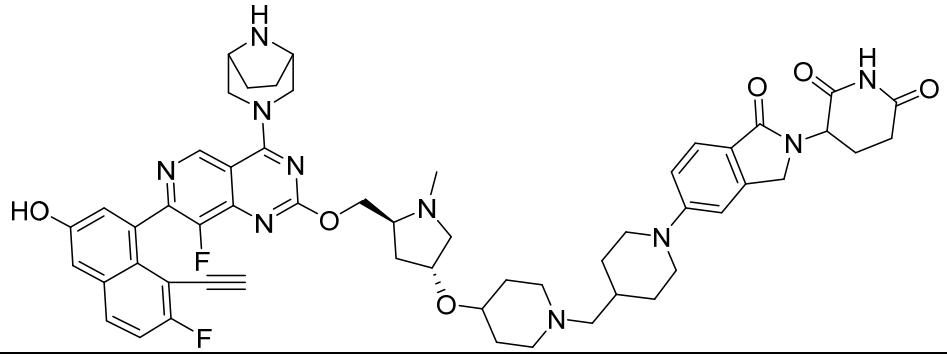
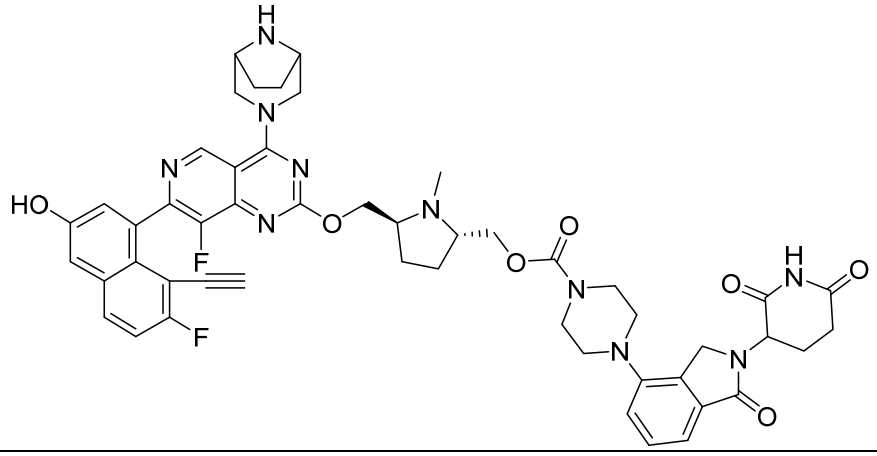
95	
96	
97	

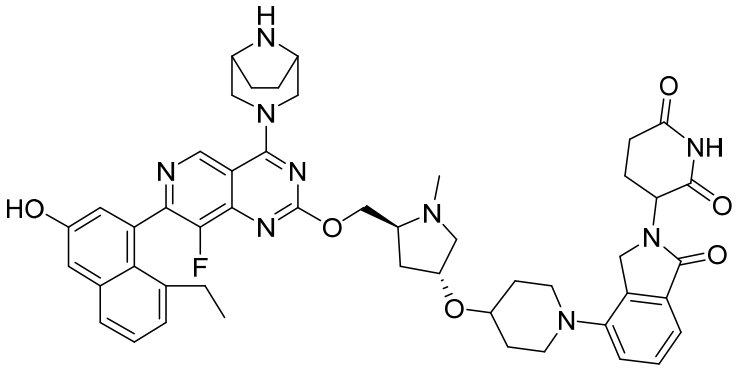
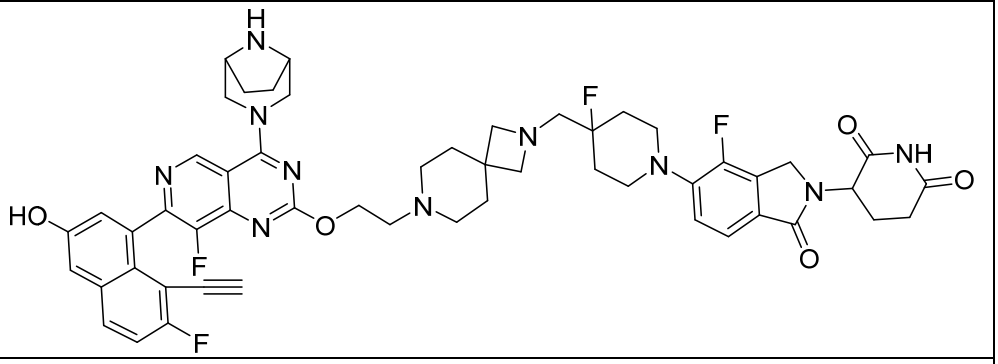
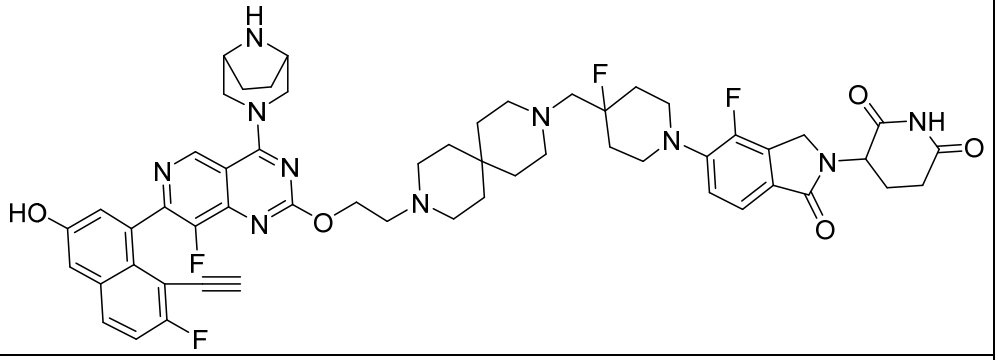
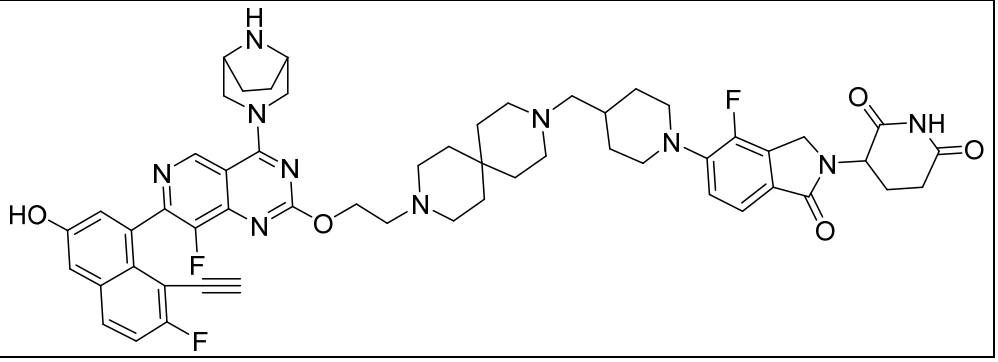
98	
99	
100	
101	

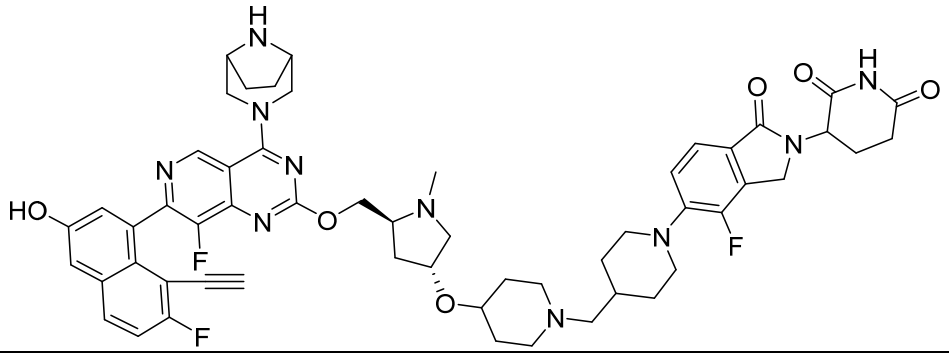
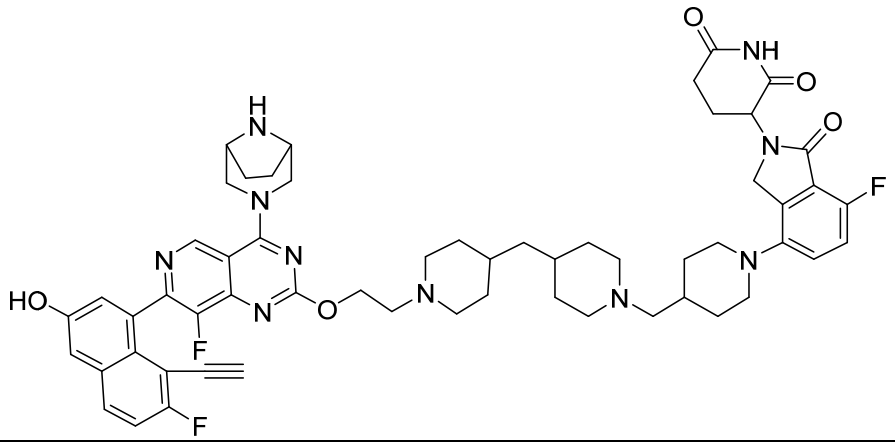
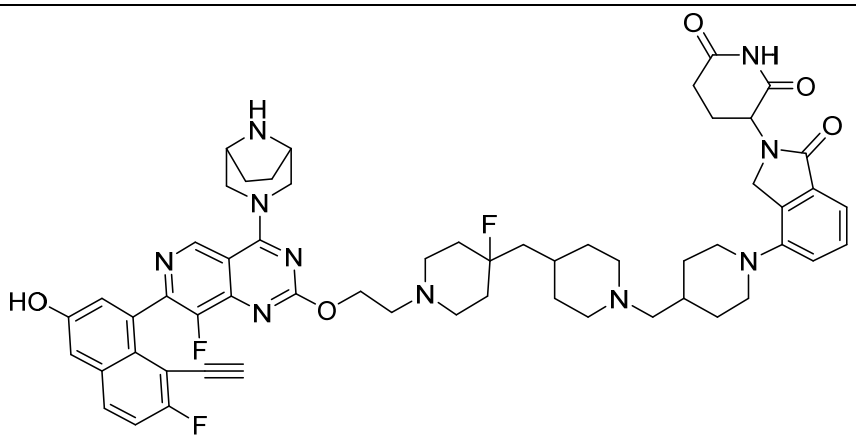
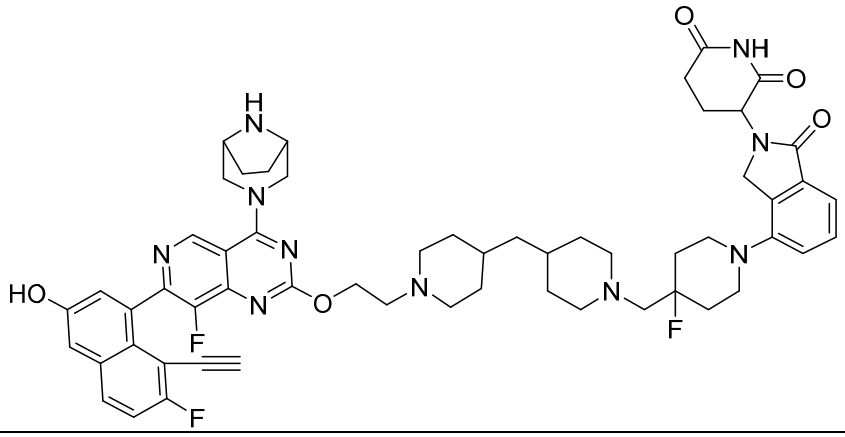
102	
103	
104	
105	

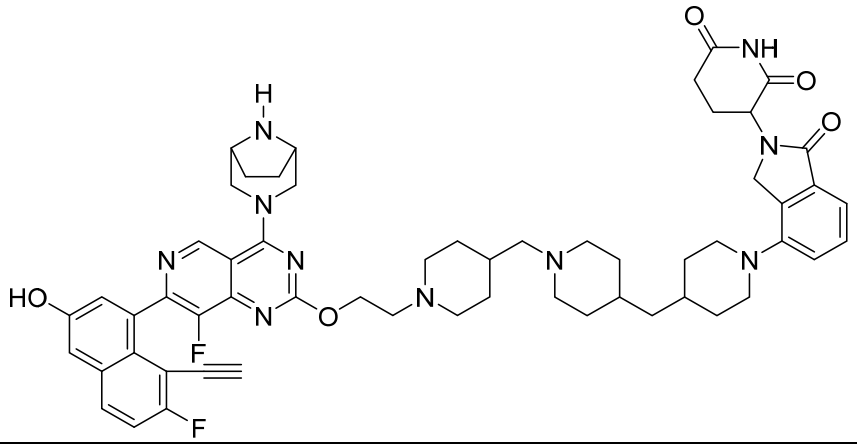
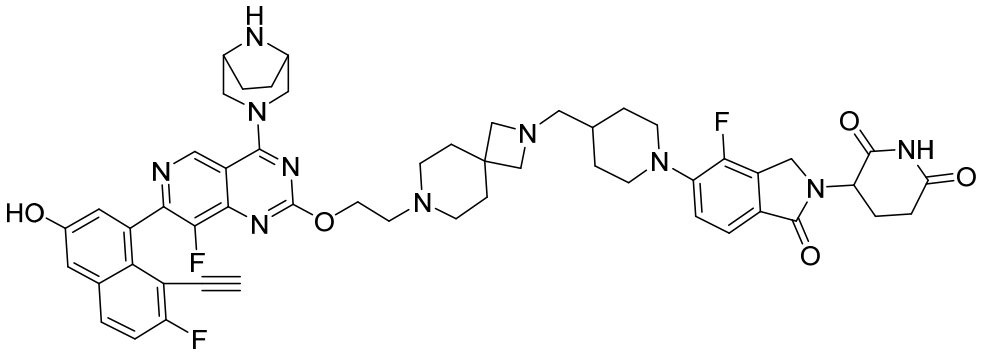
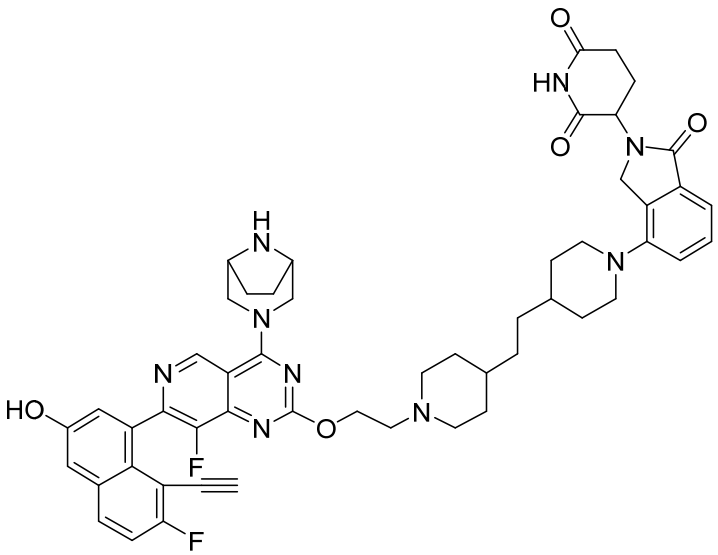
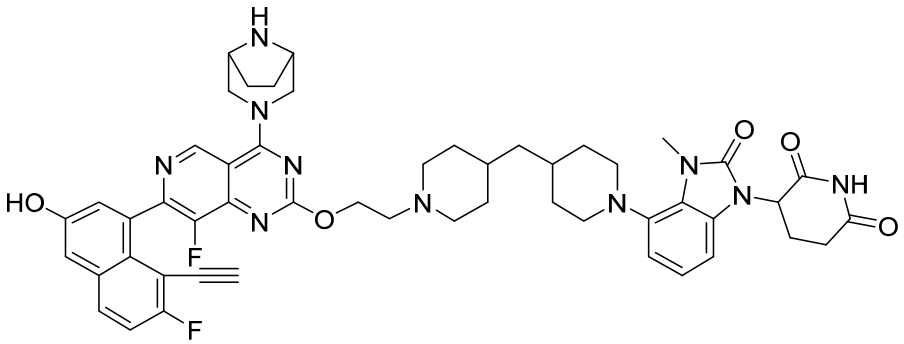
106	
107	
108	
109	

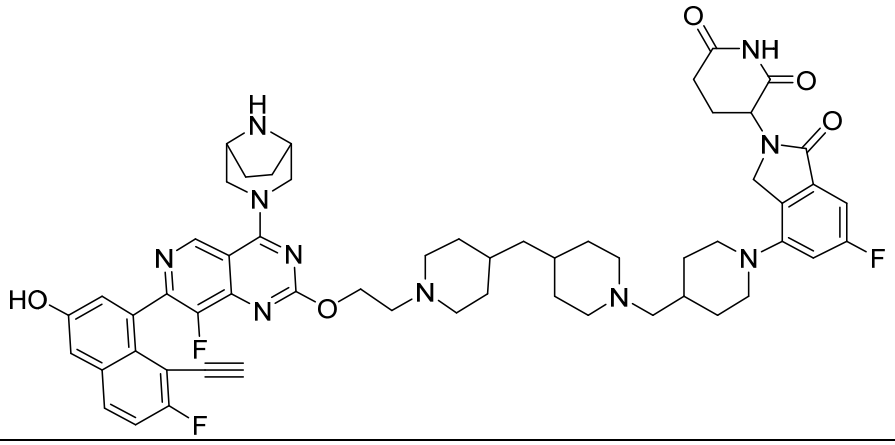
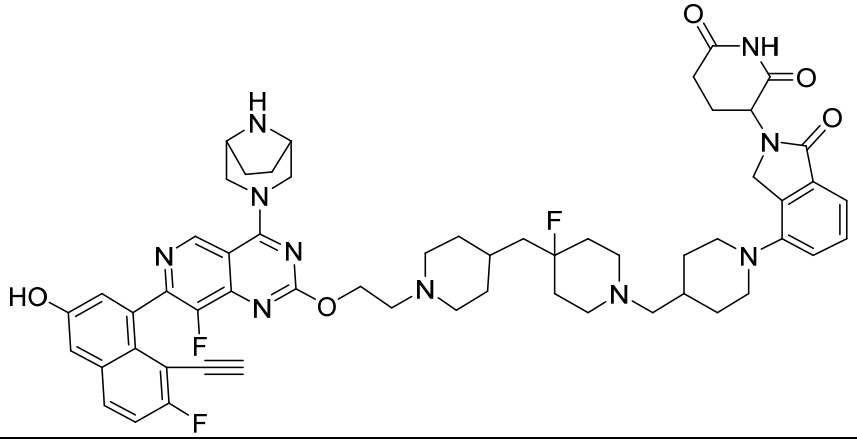
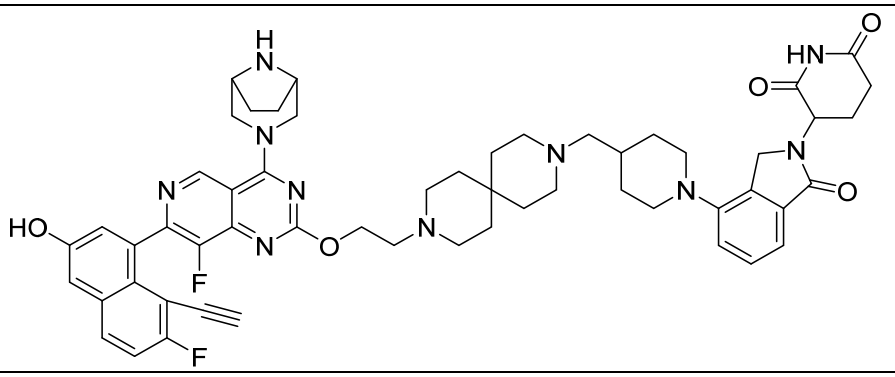
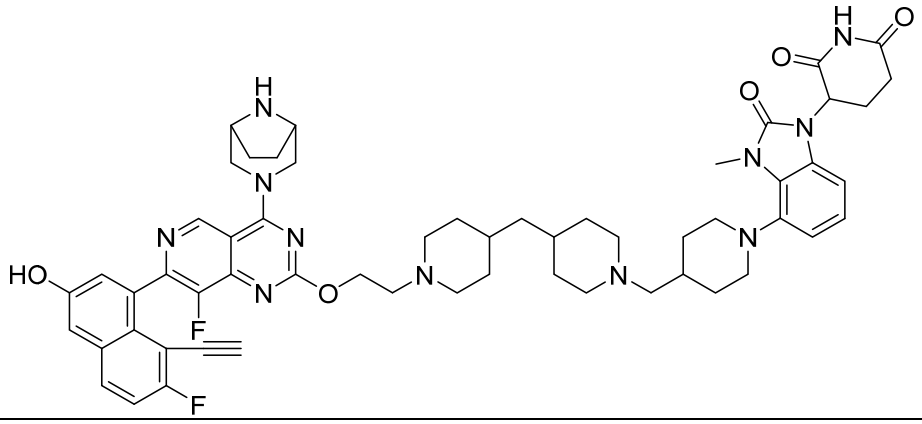
110	
111	
112	
113	

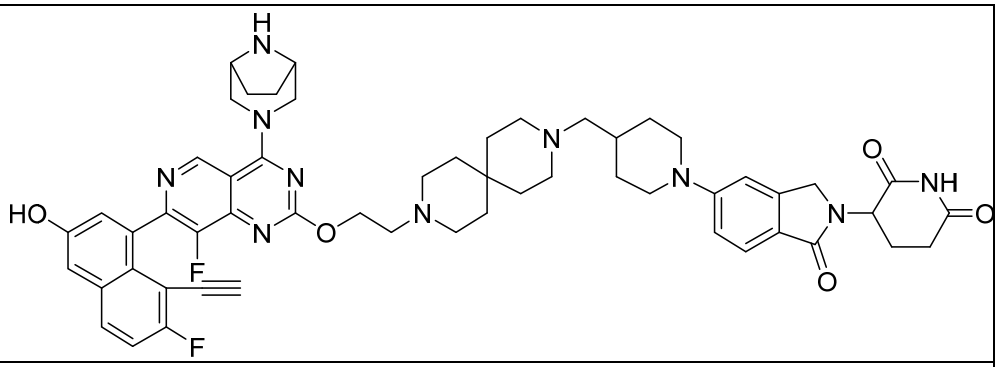
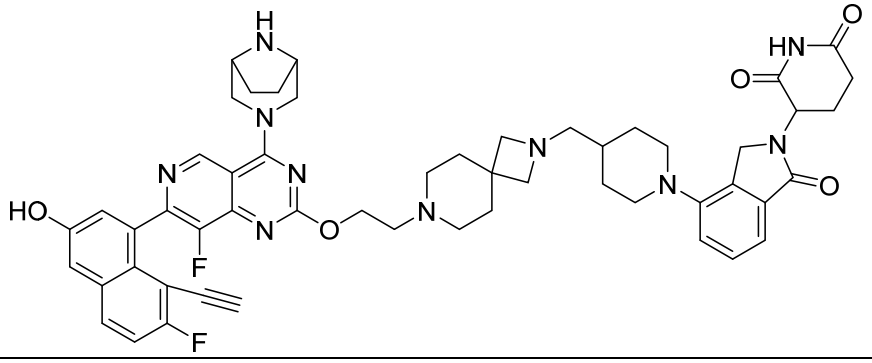
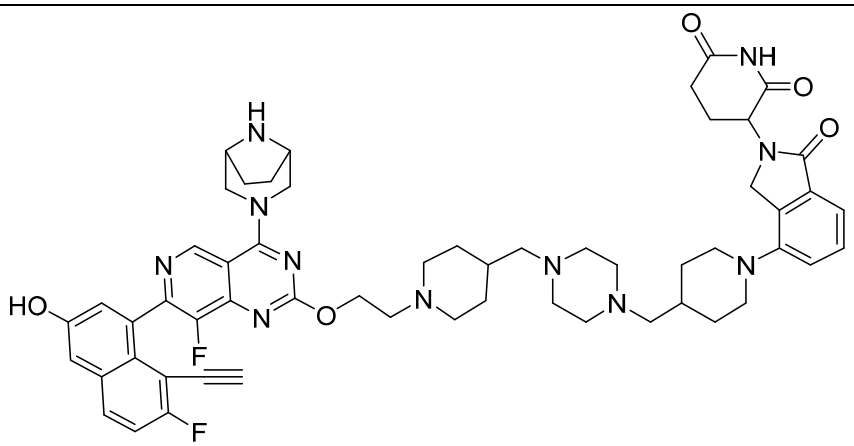
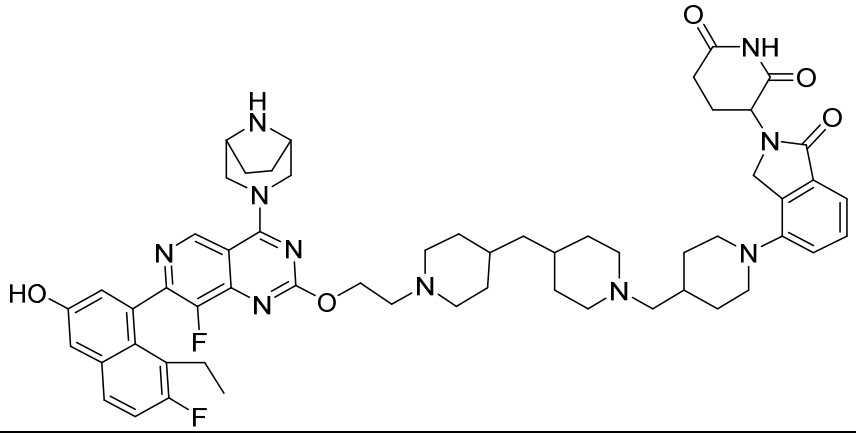
114	
115	
116	
117	

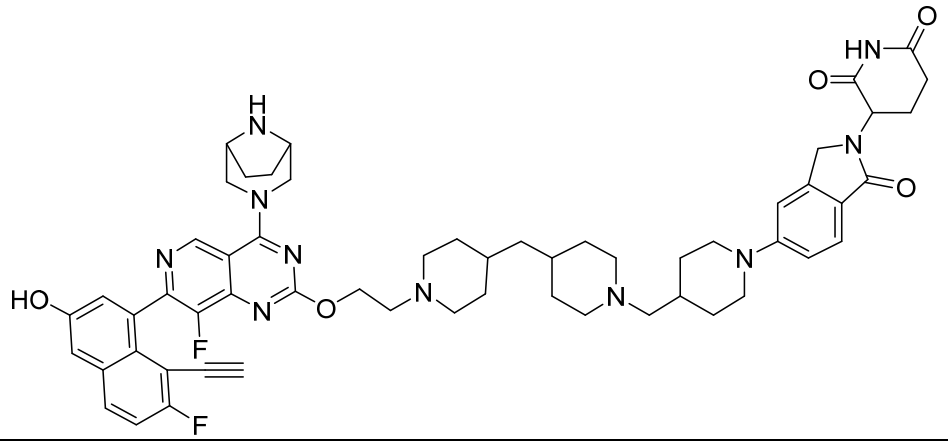
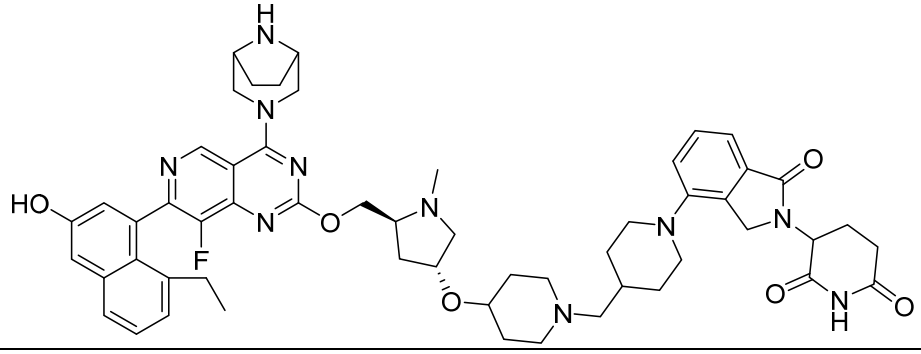
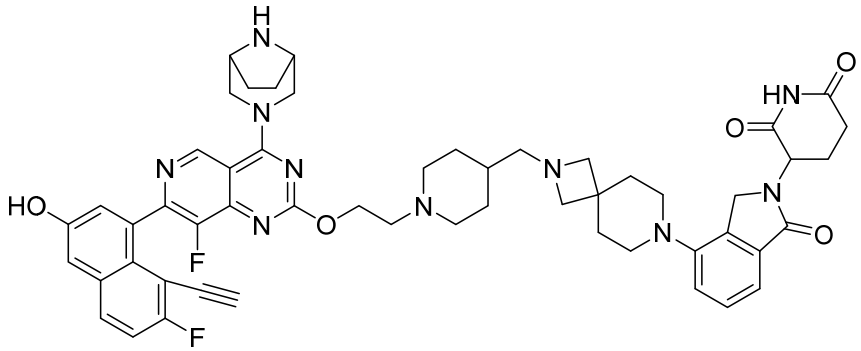
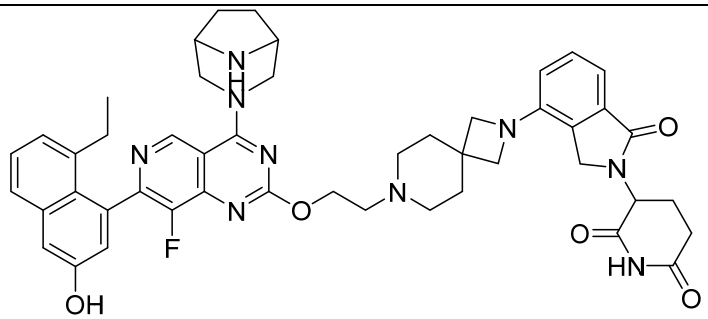
118	
119	
120	
121	

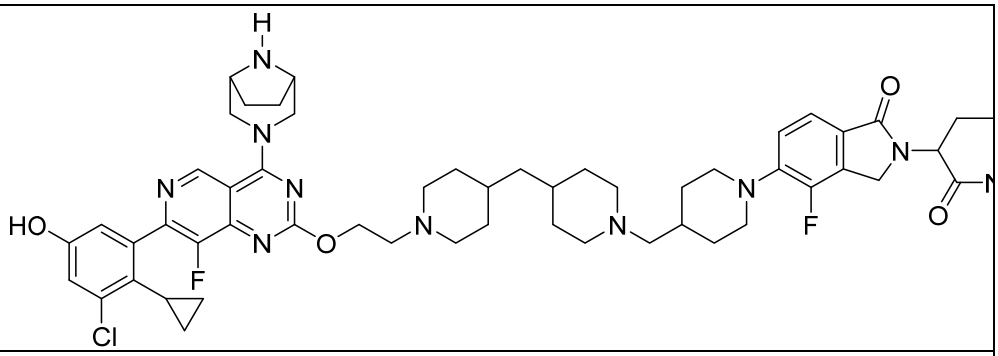
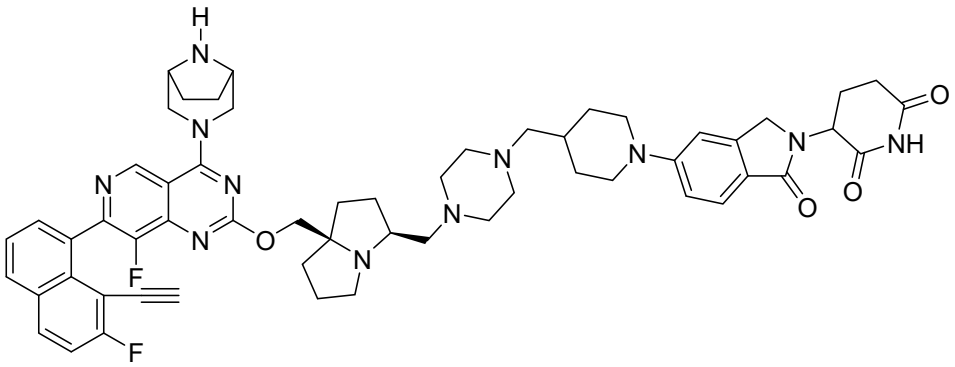
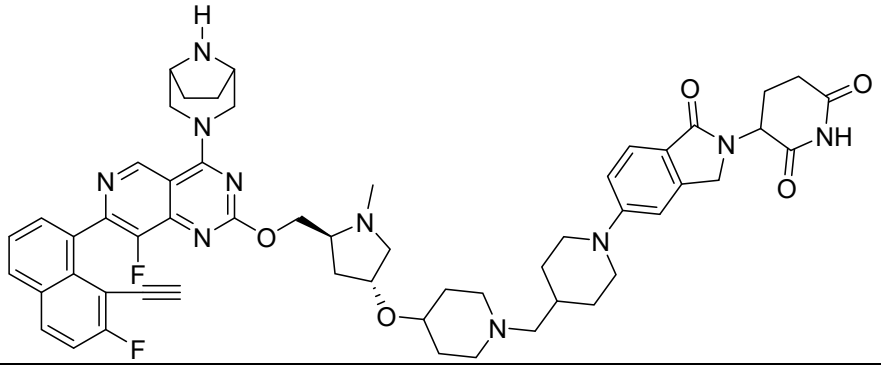
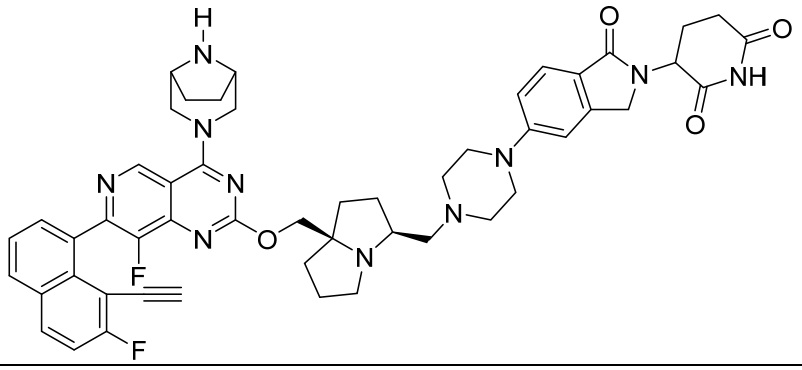
122	
123	
124	
125	

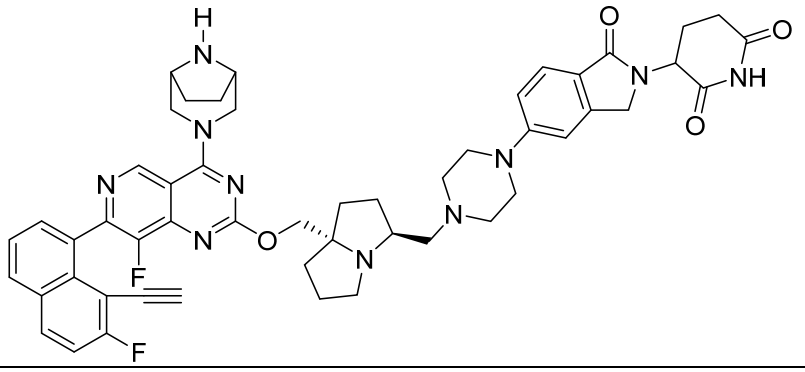
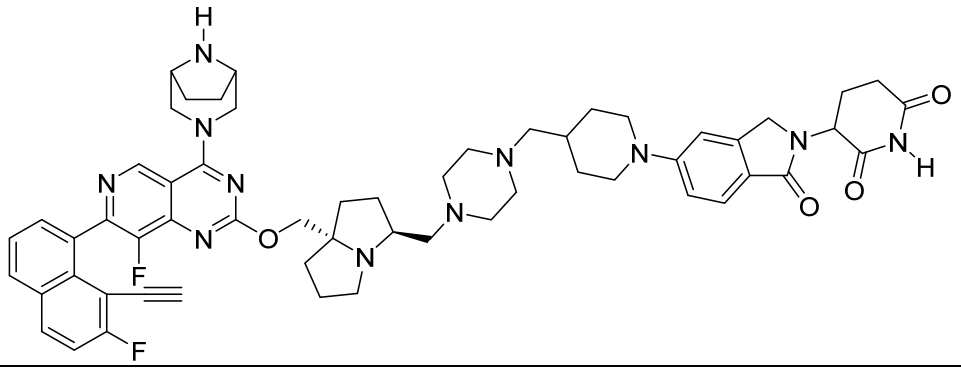
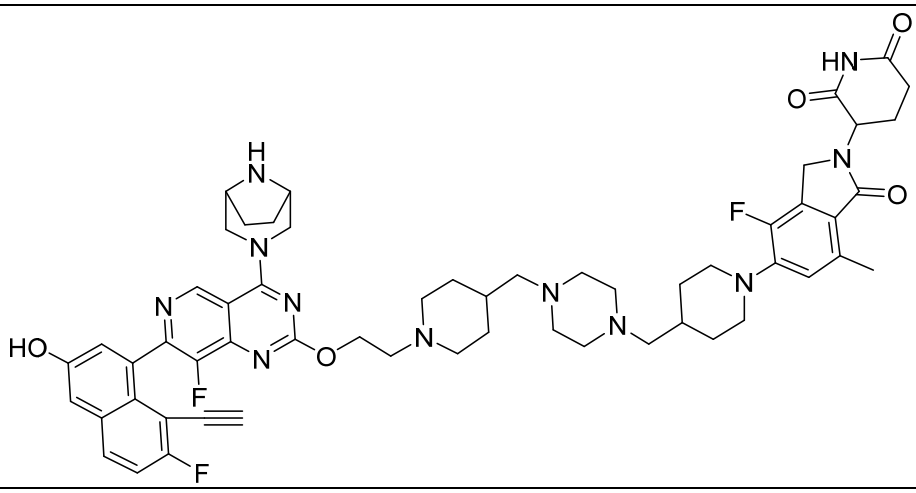
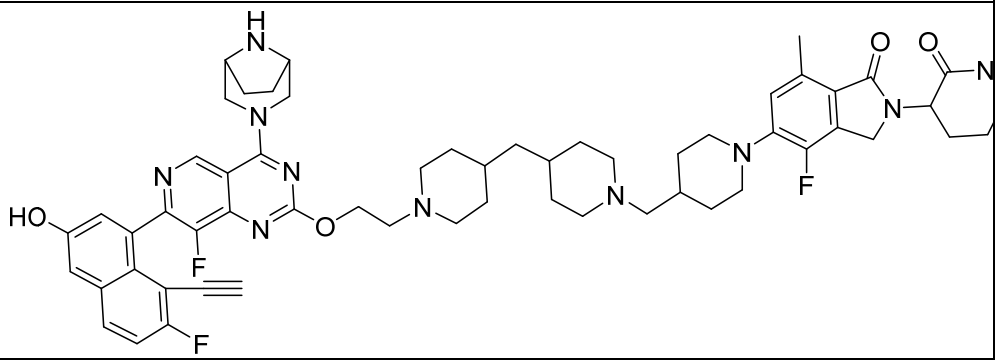
126	
127	
128	
129	

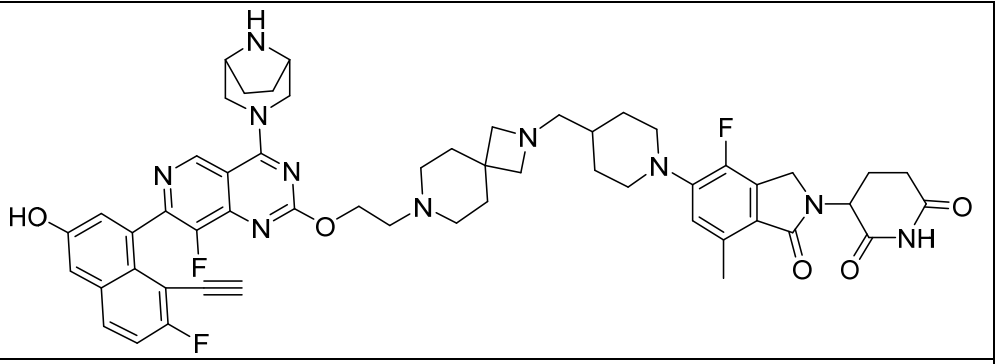
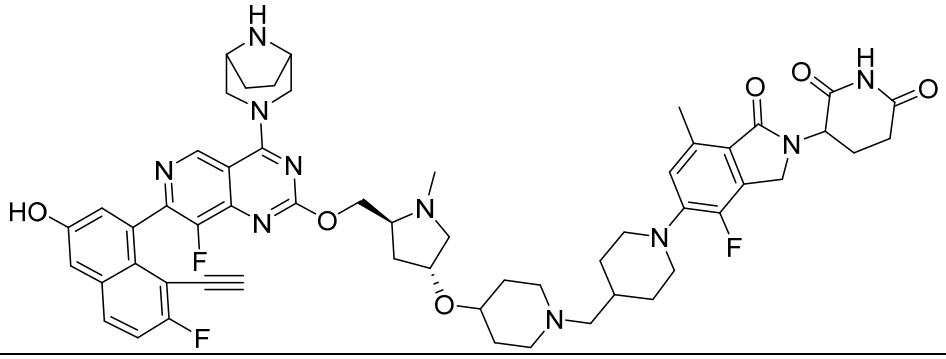
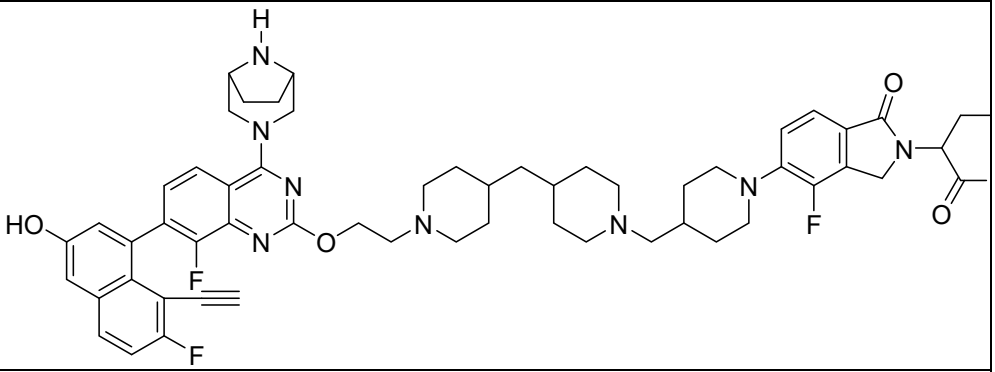
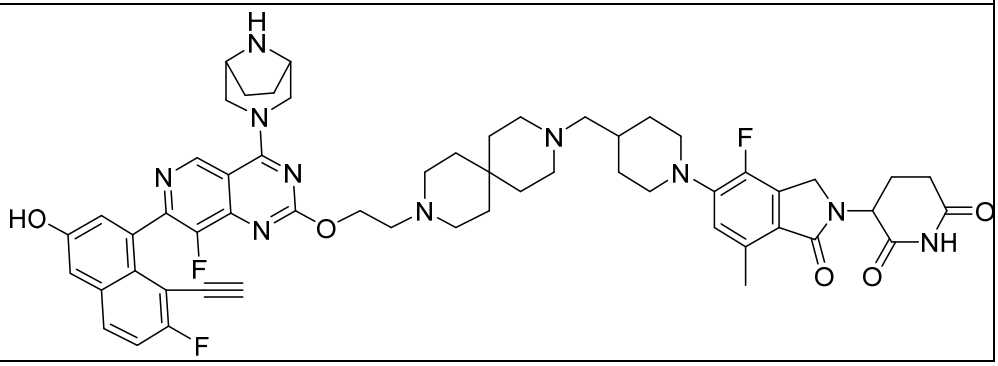
130	
131	
132	
133	

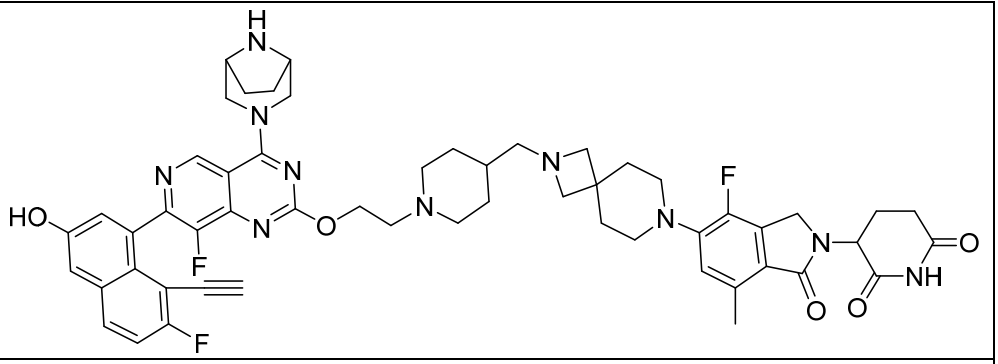
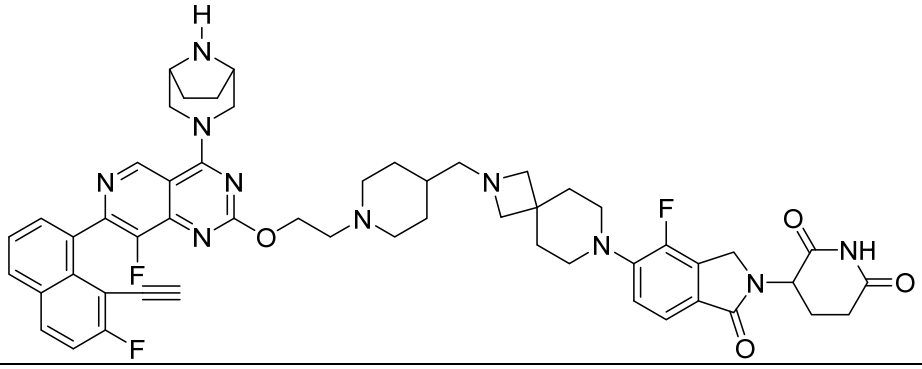
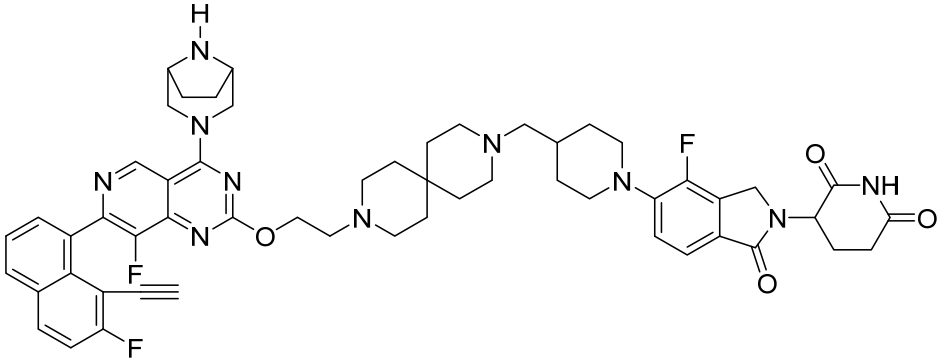
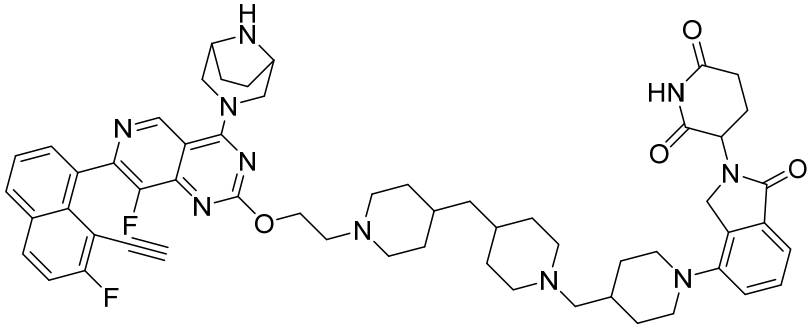
134	
135	
136	
137	

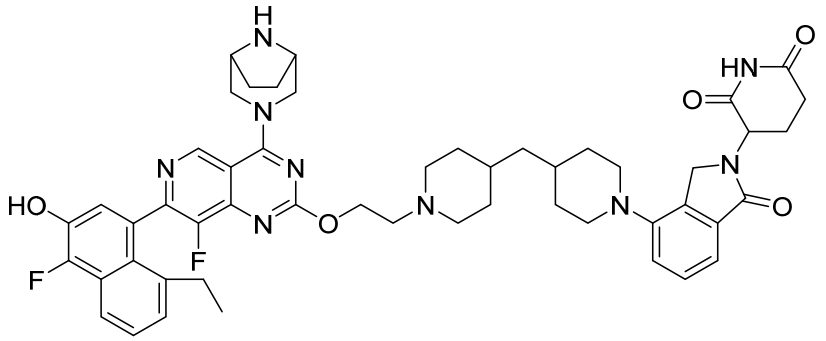
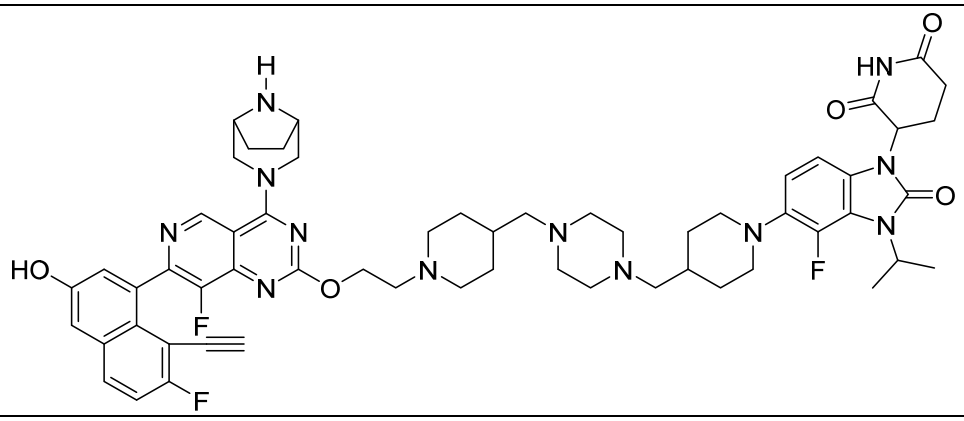
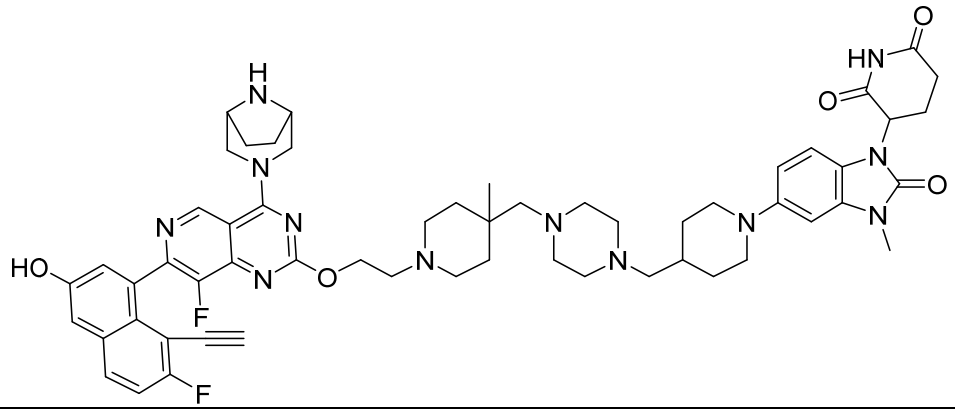
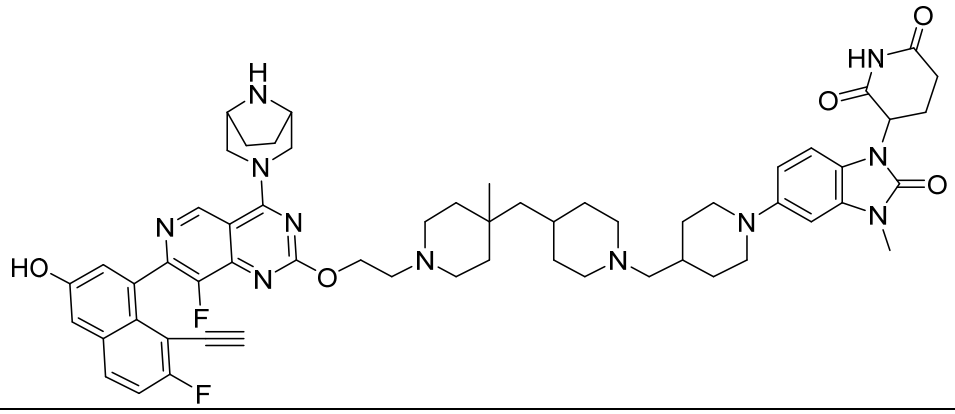
138	
139	
140	
141	

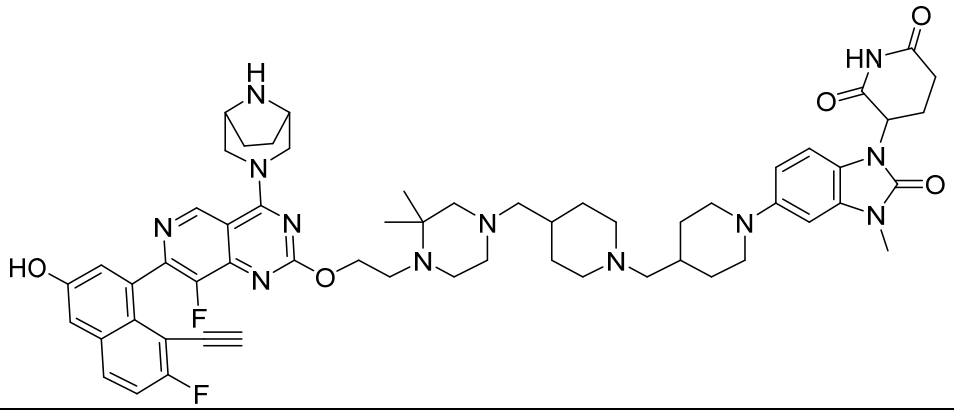
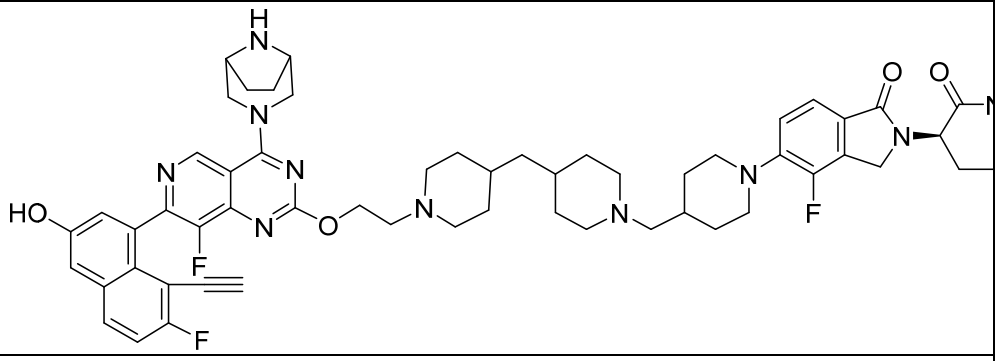
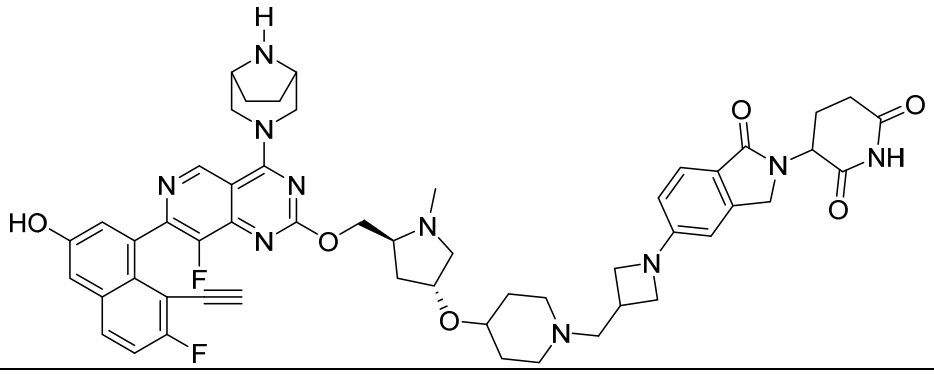
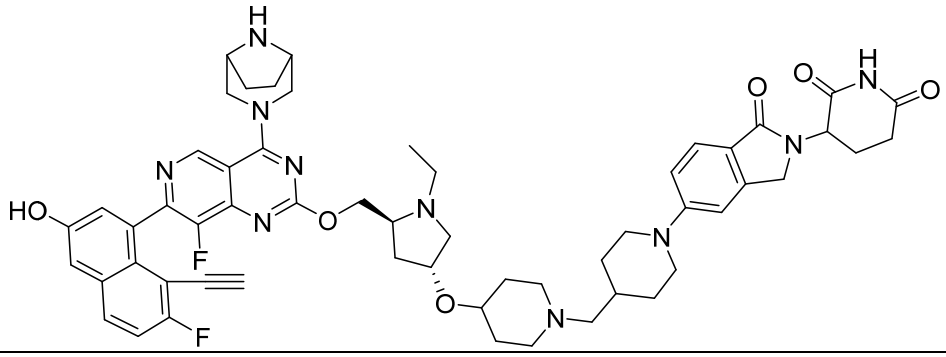
142	
143	
144	
145	

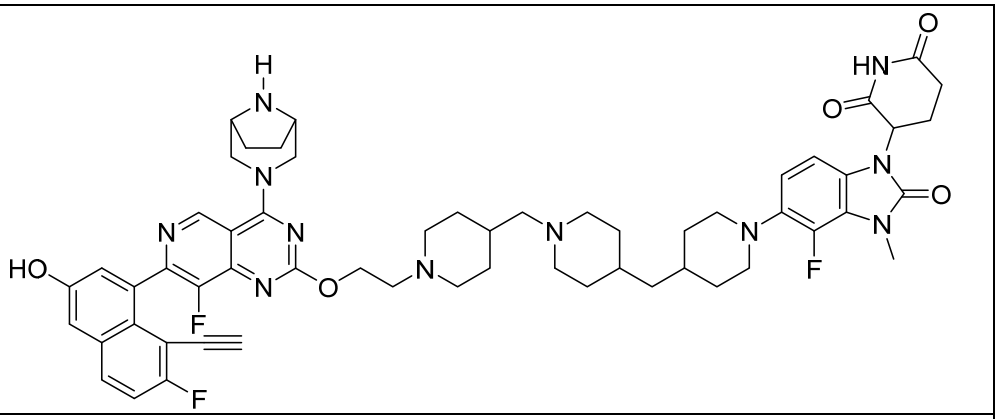
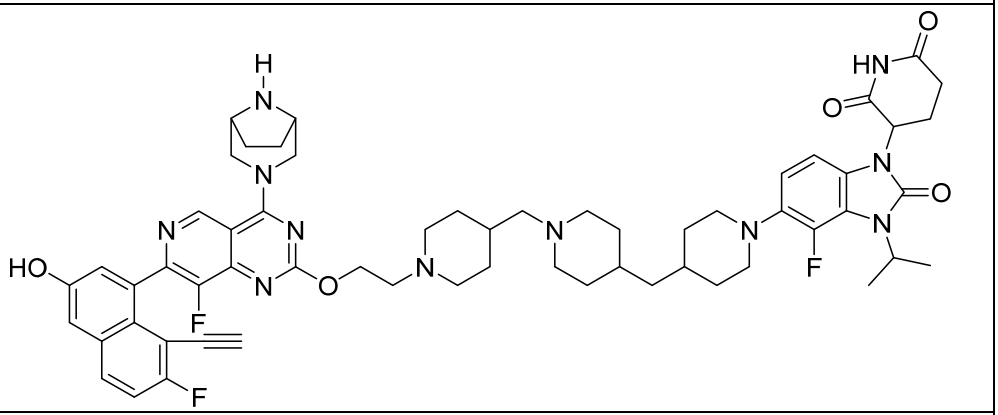
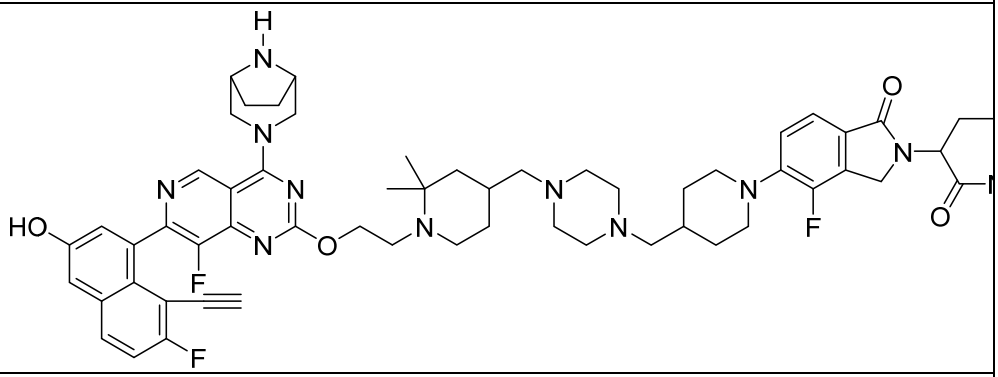
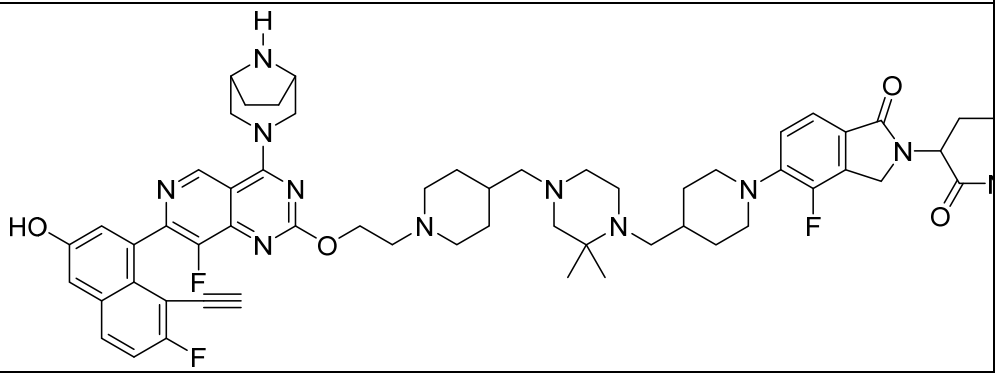
146	
147	
148	
149	

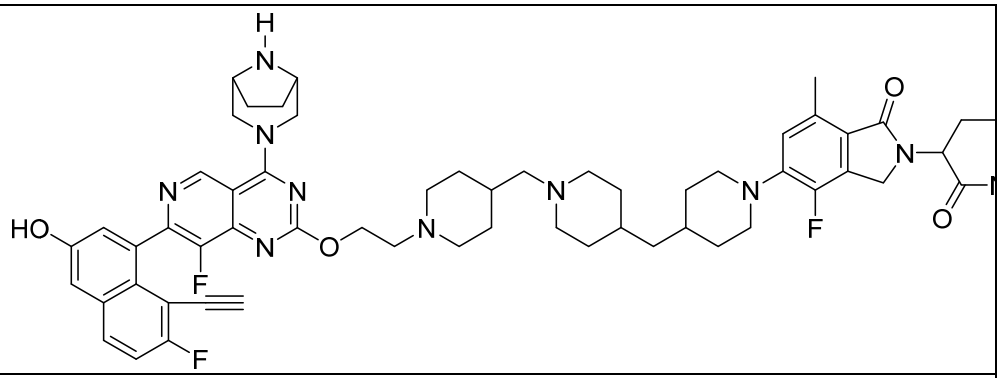
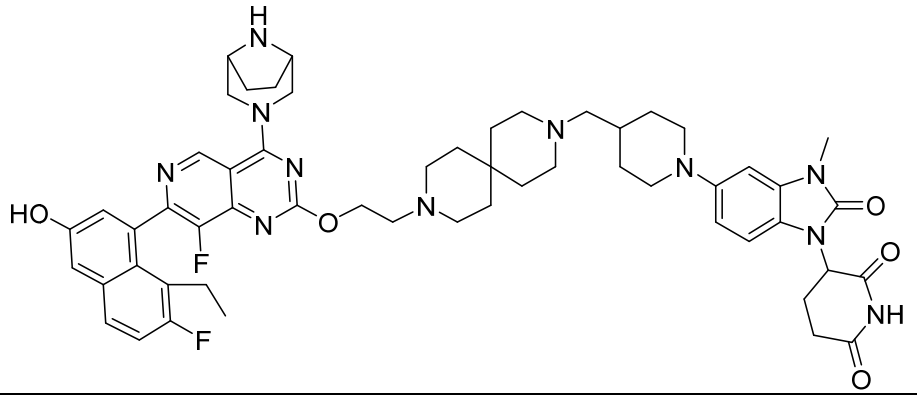
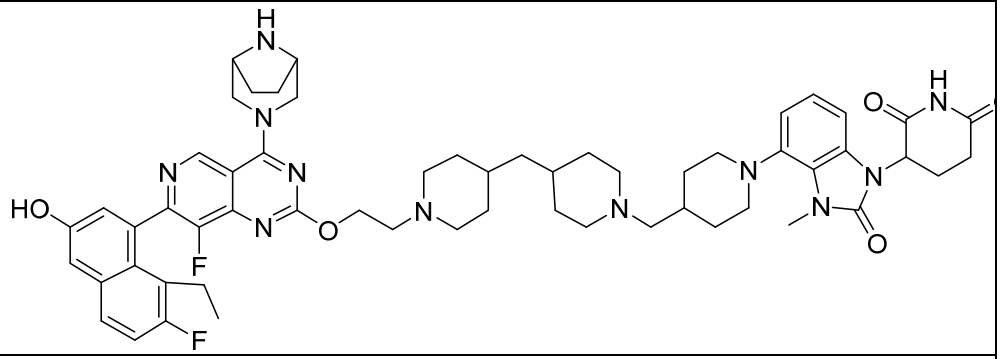
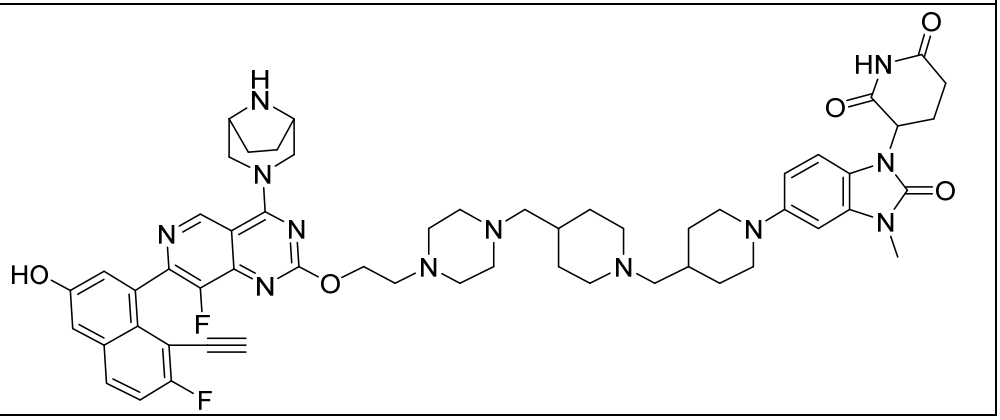
150	
151	
152	
153	

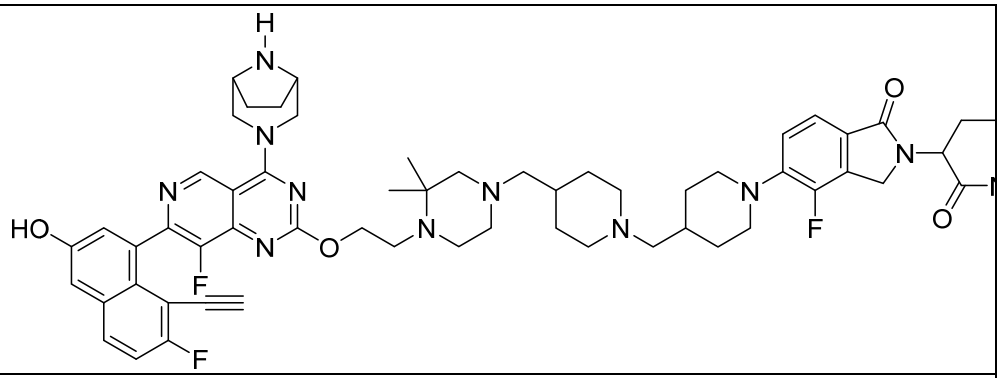
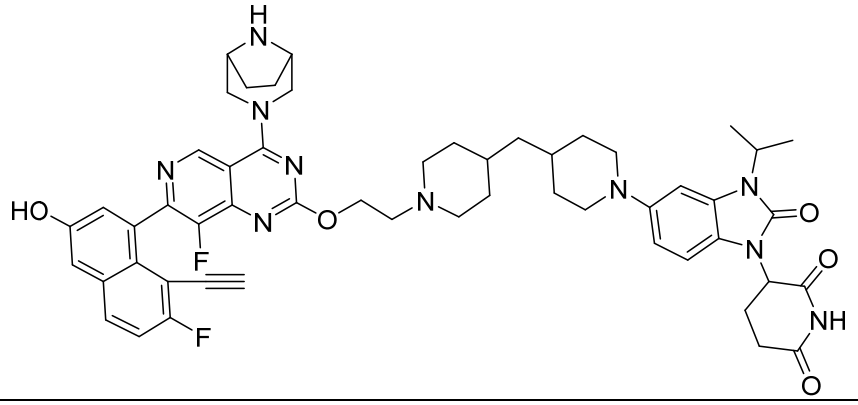
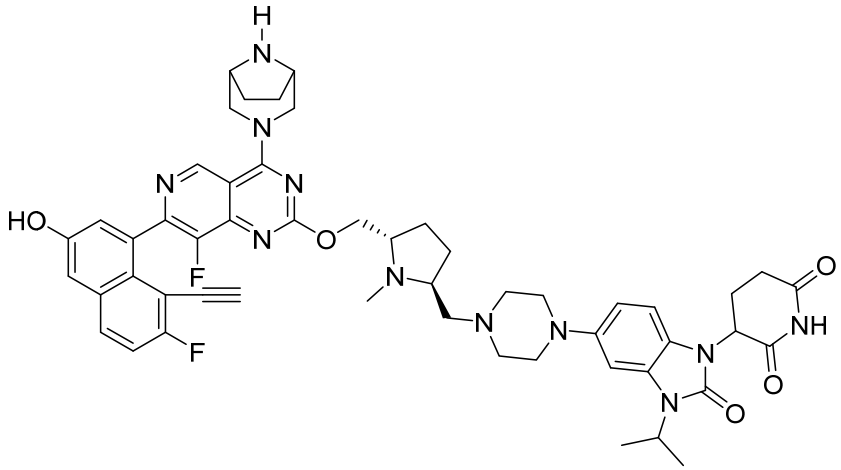
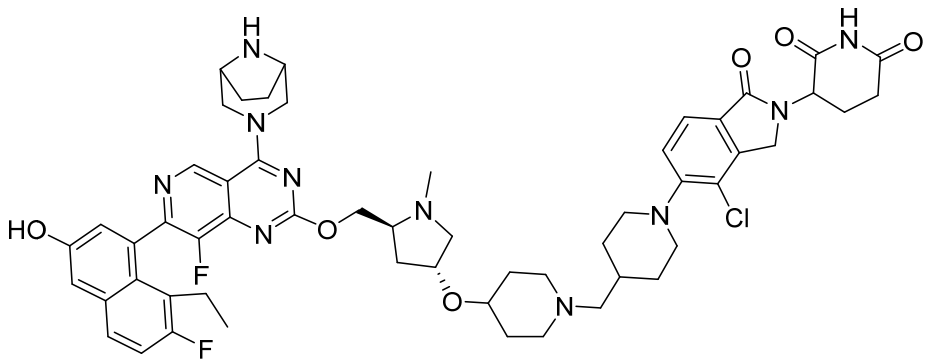
154	
155	
156	
157	

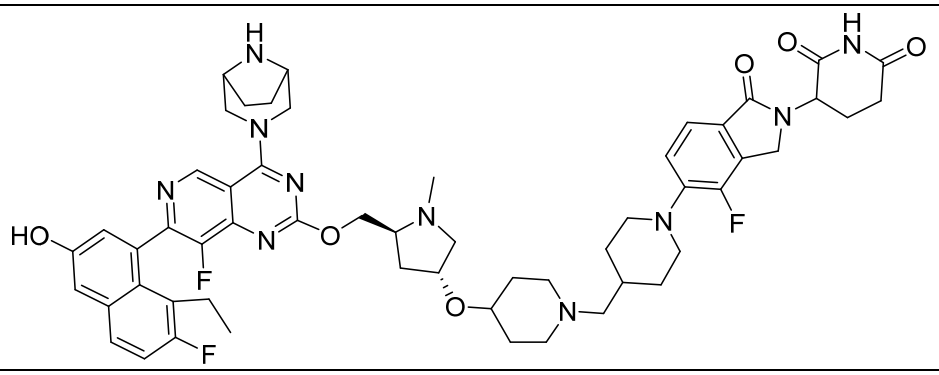
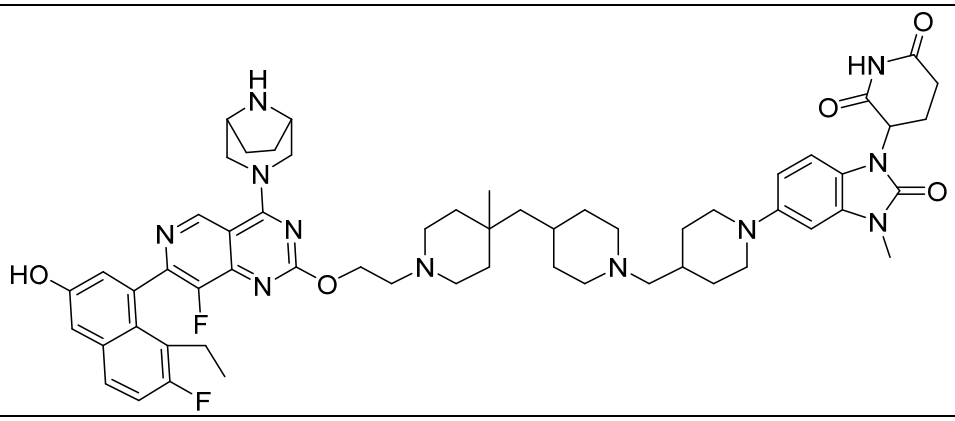
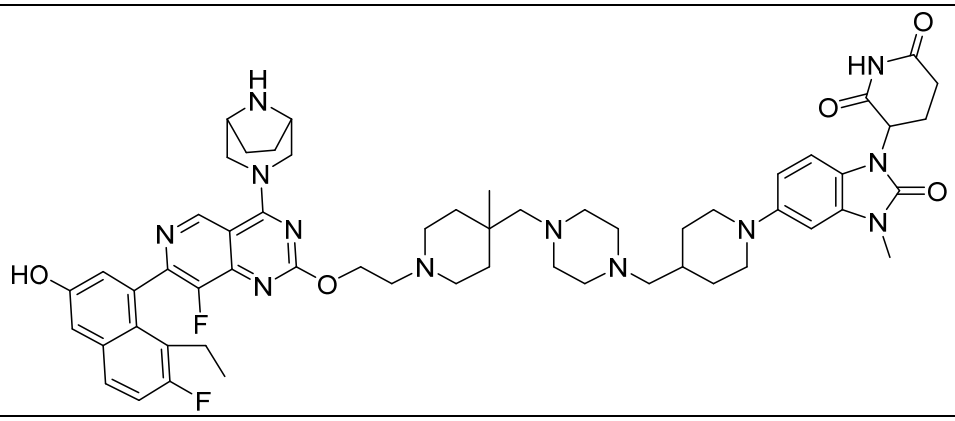
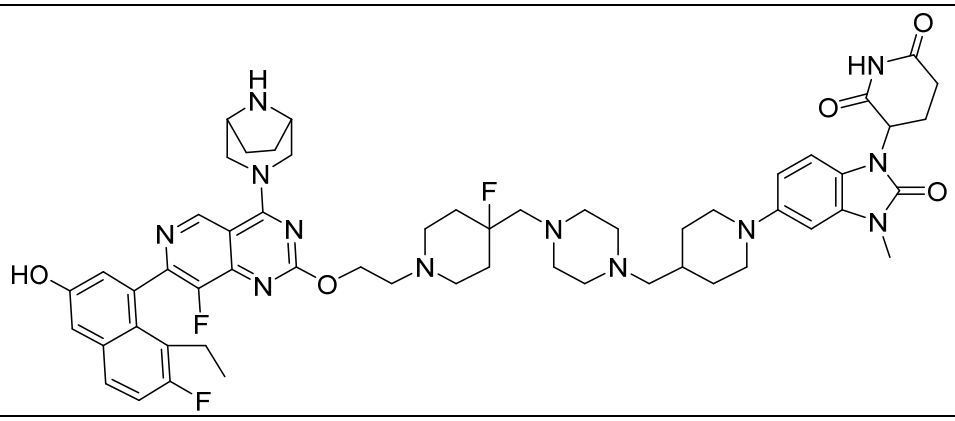
158	
159	
160	
161	

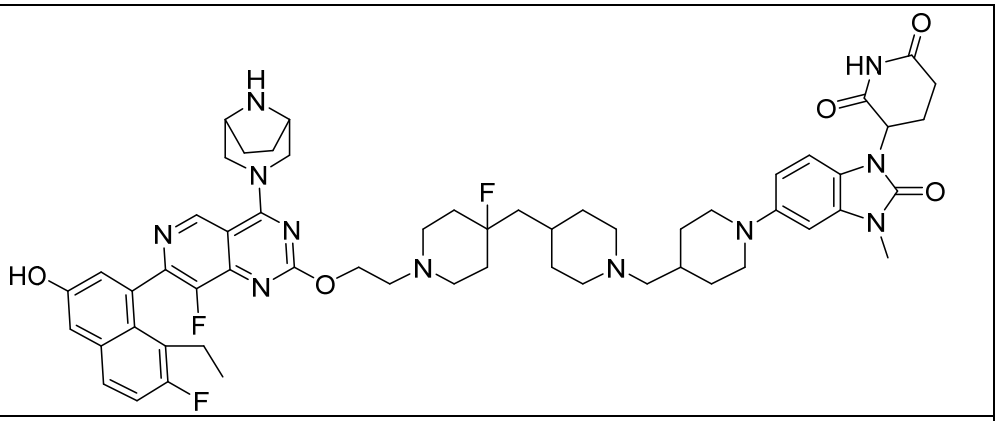
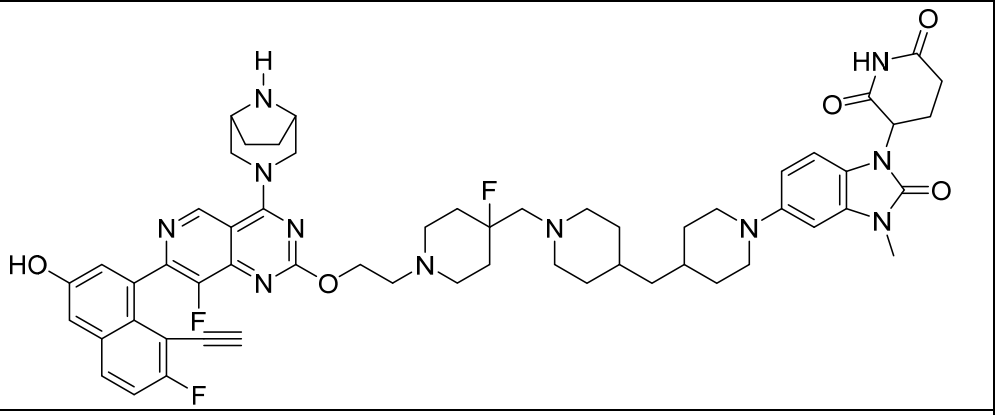
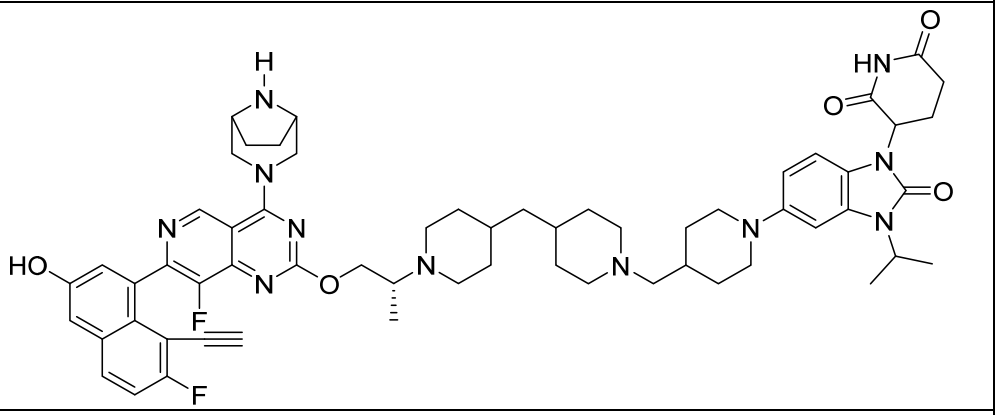
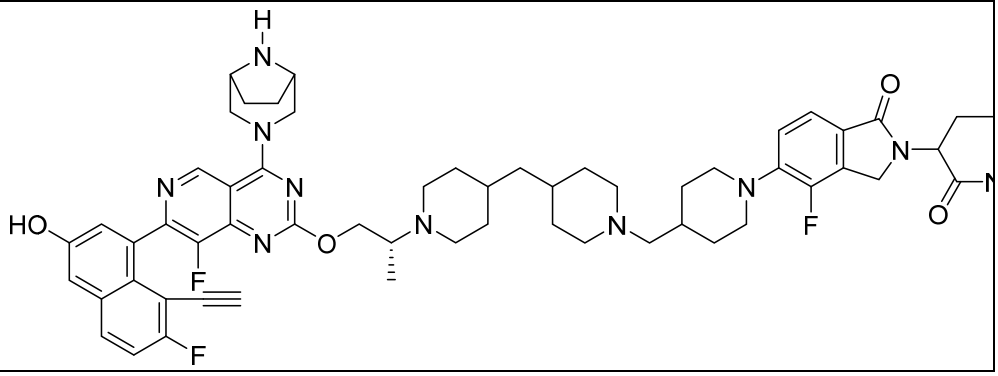
162	
163	
164	
165	

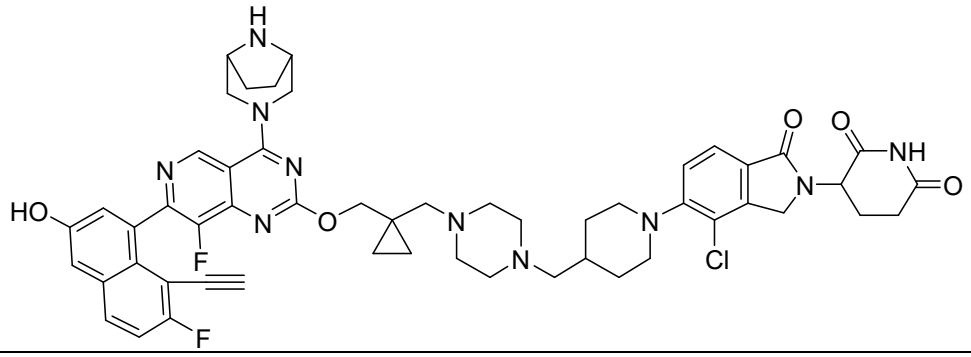
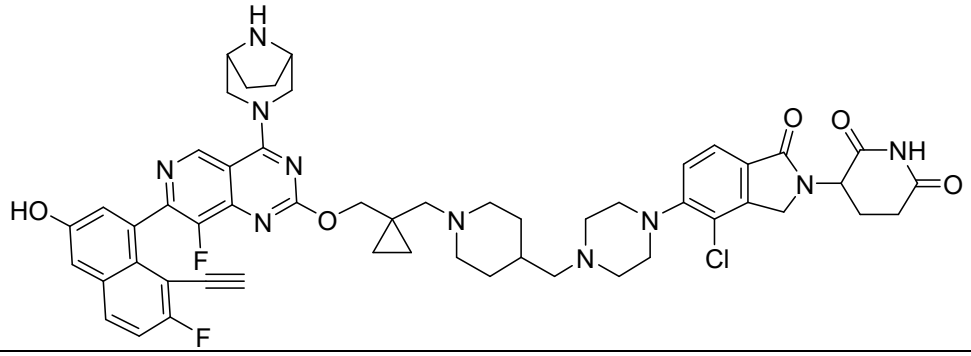
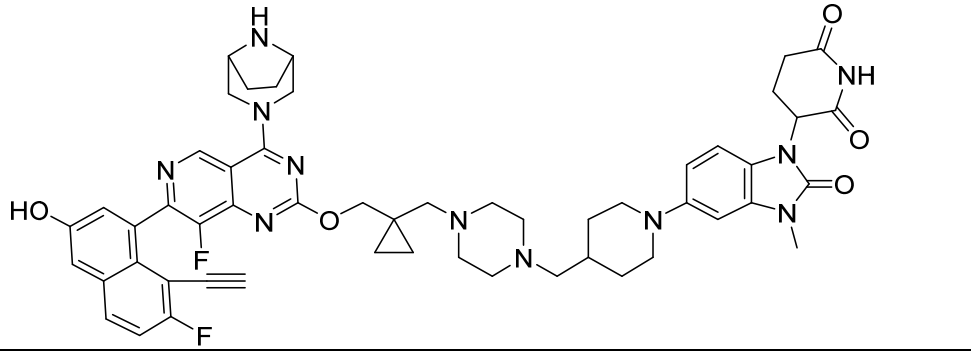
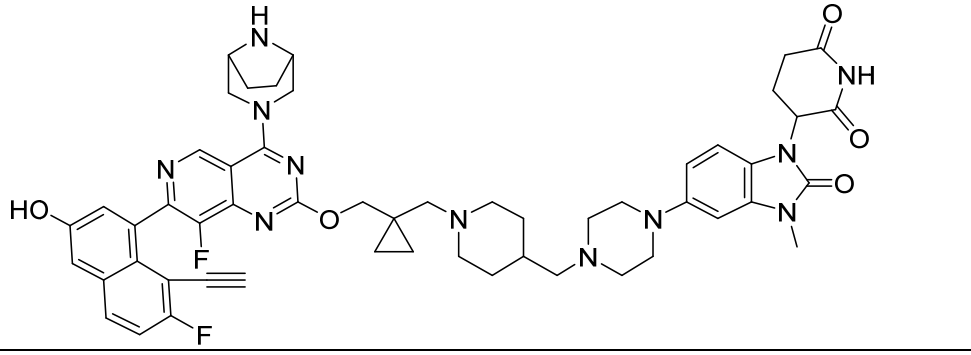
166	
167	
168	
169	

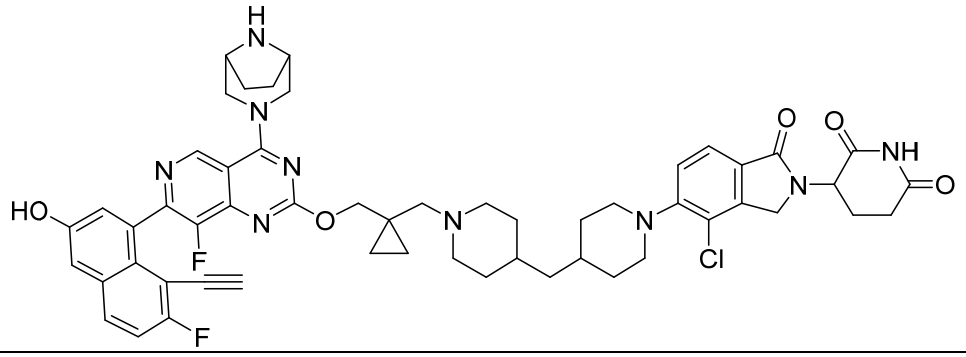
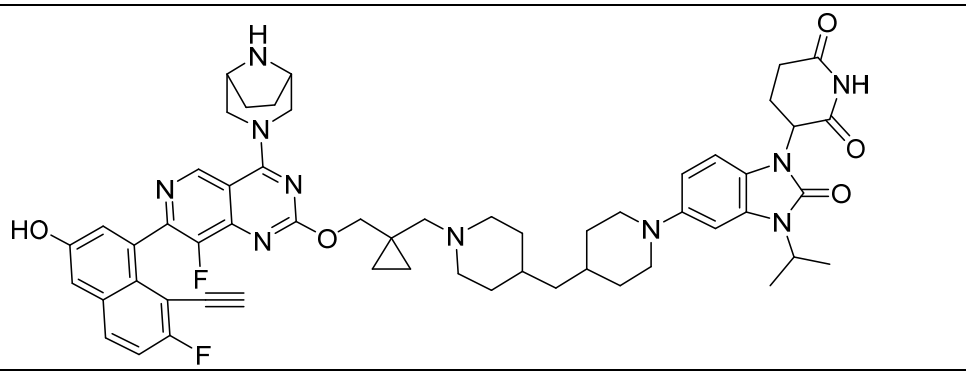
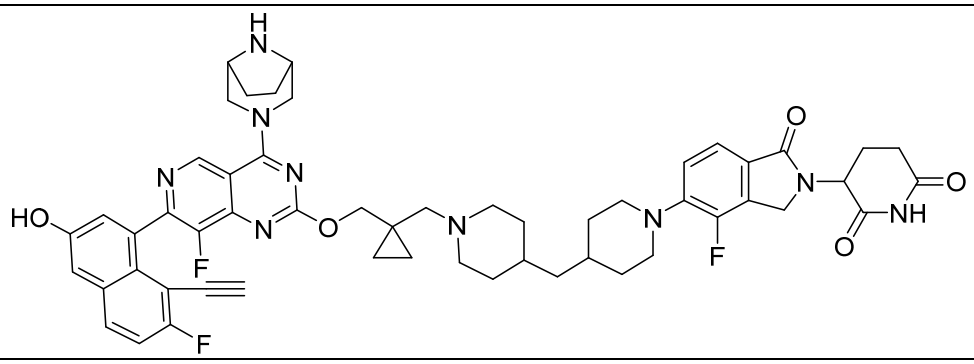
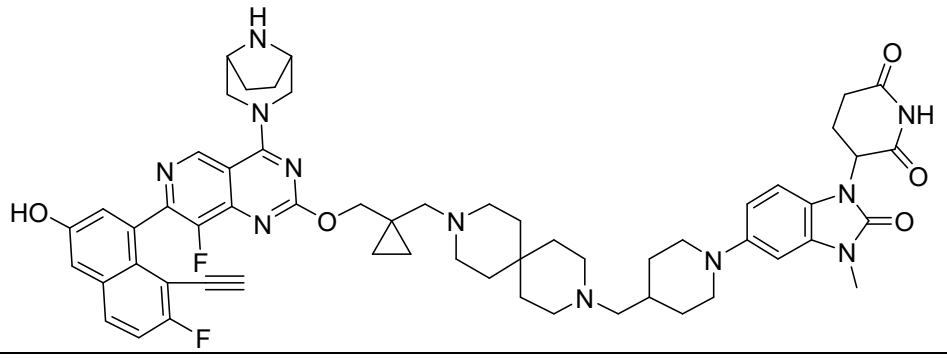
170	
171	
172	
173	

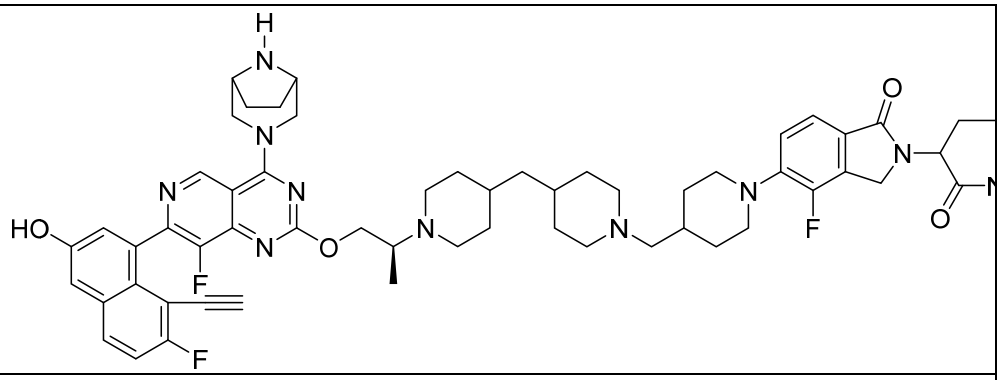
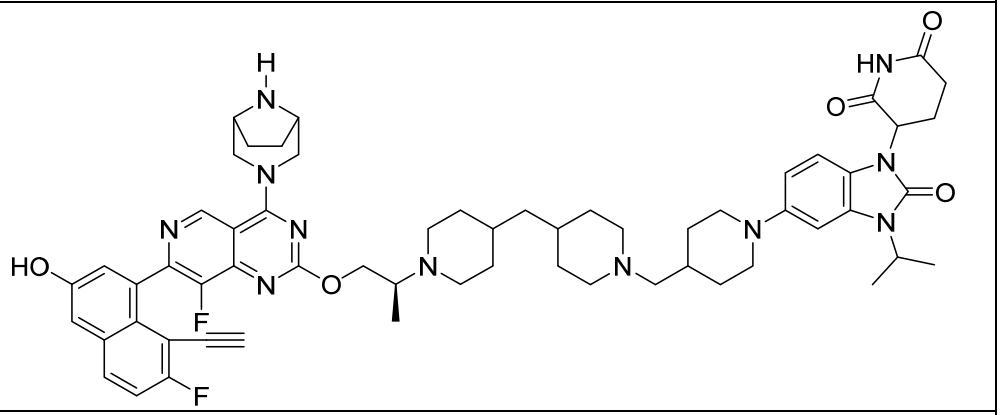
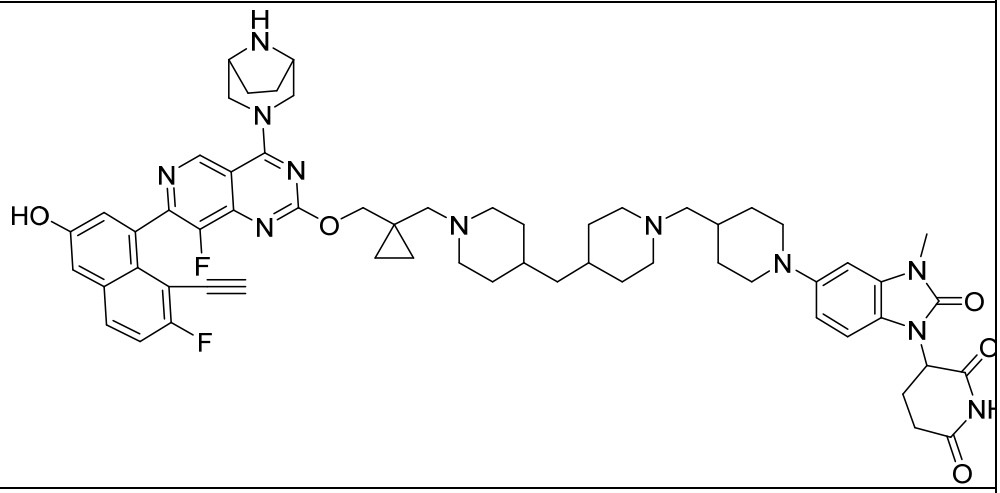
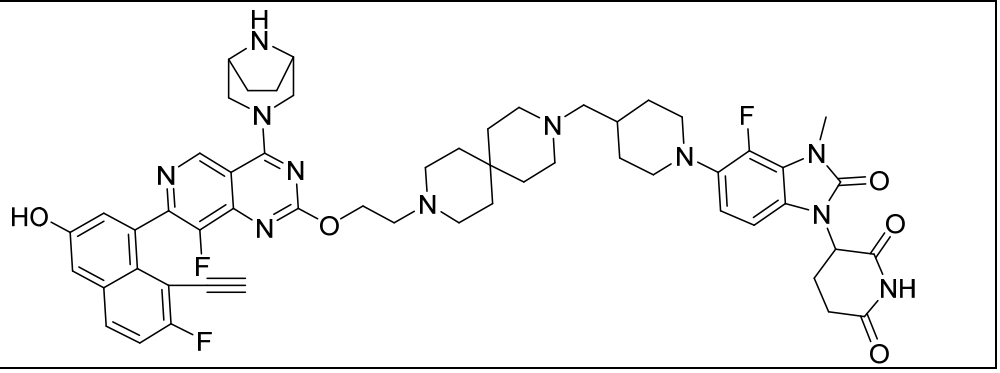
174	
175	
176	
177	

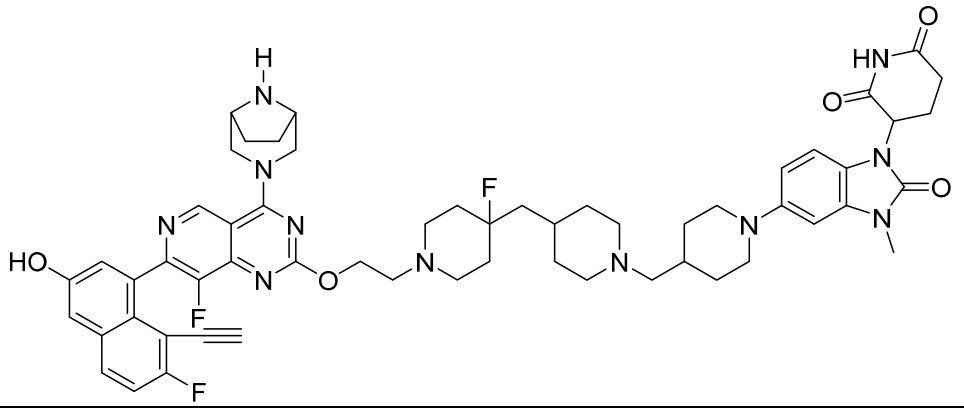
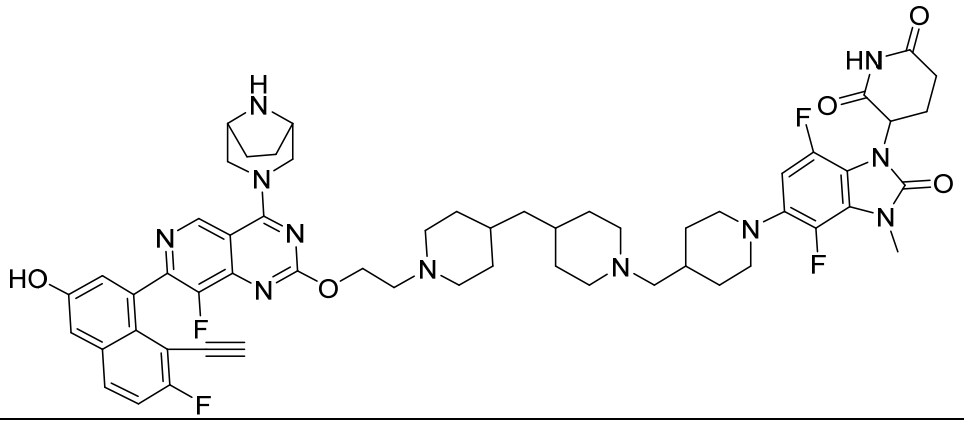
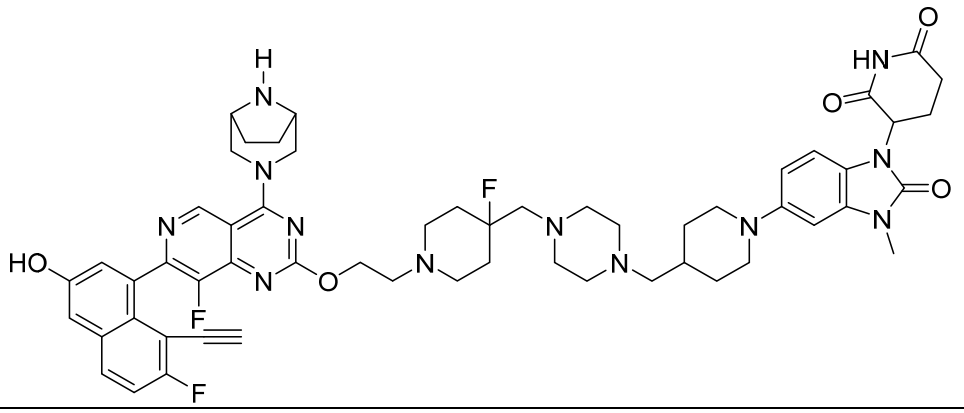
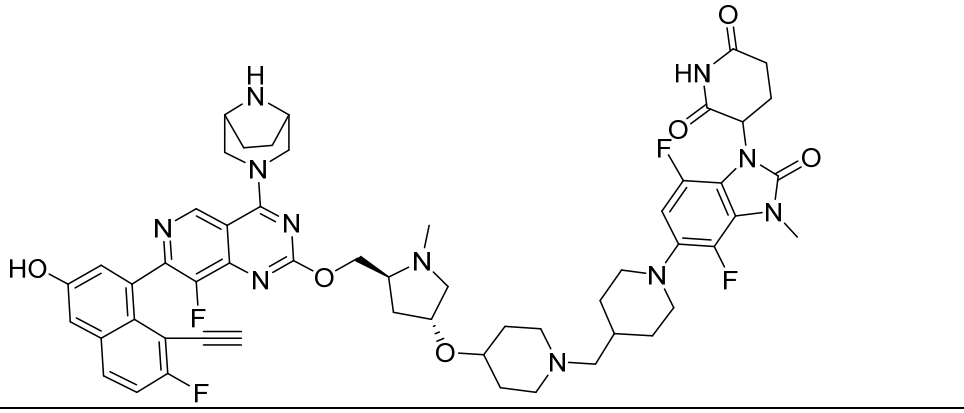
178	
179	
180	
181	

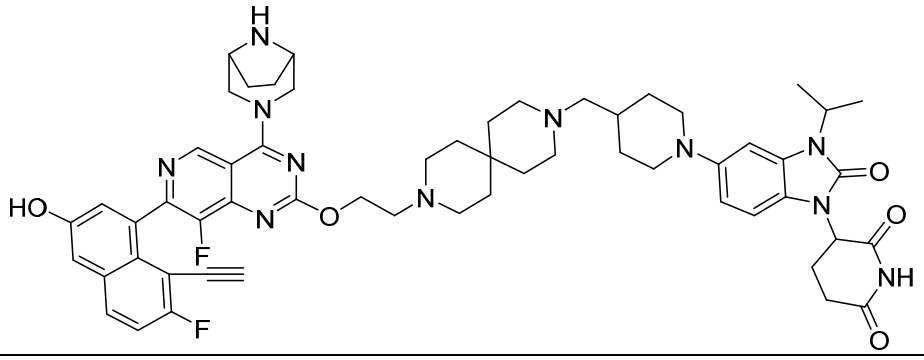
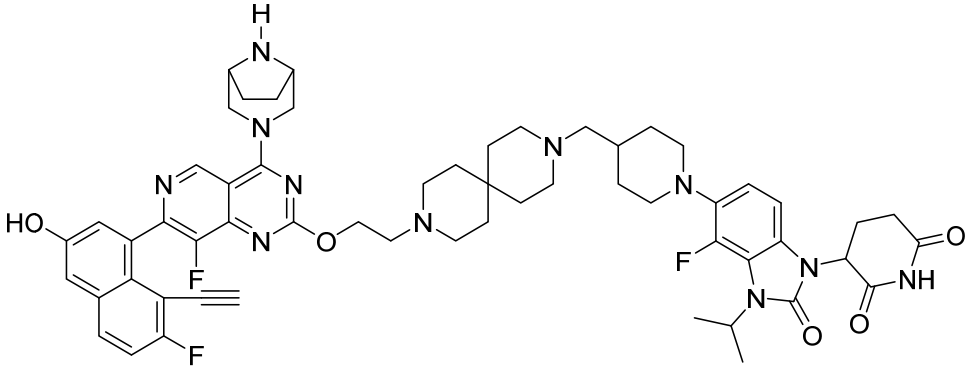
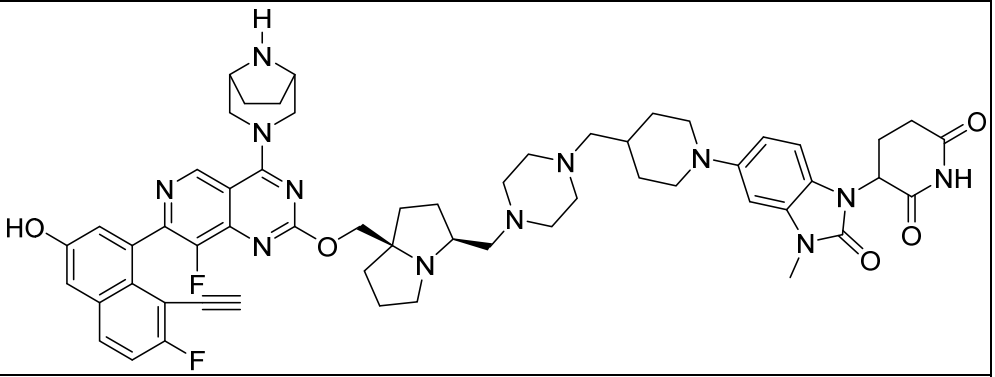
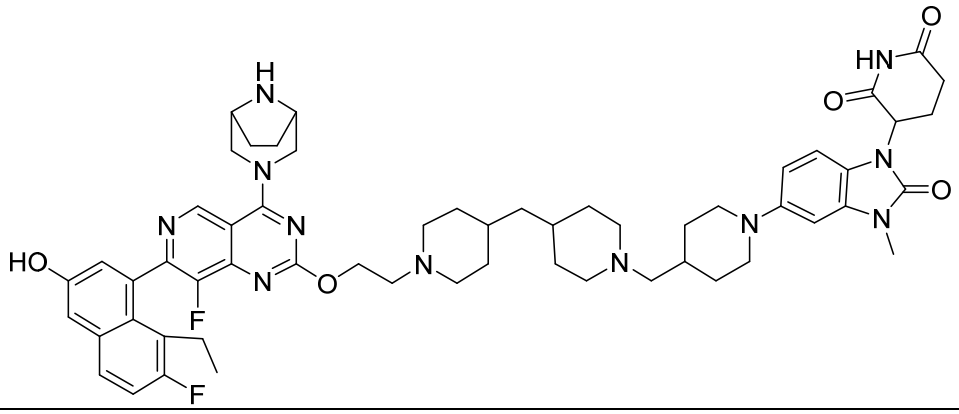
182	
183	
184	
185	

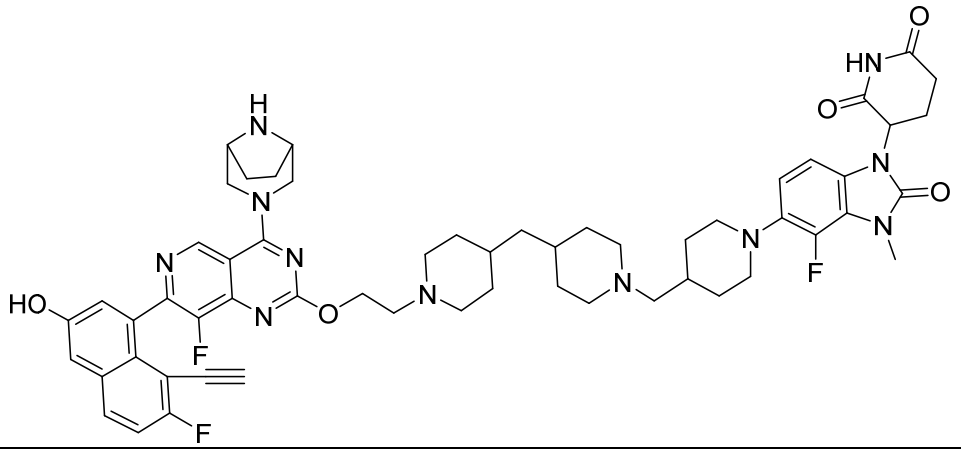
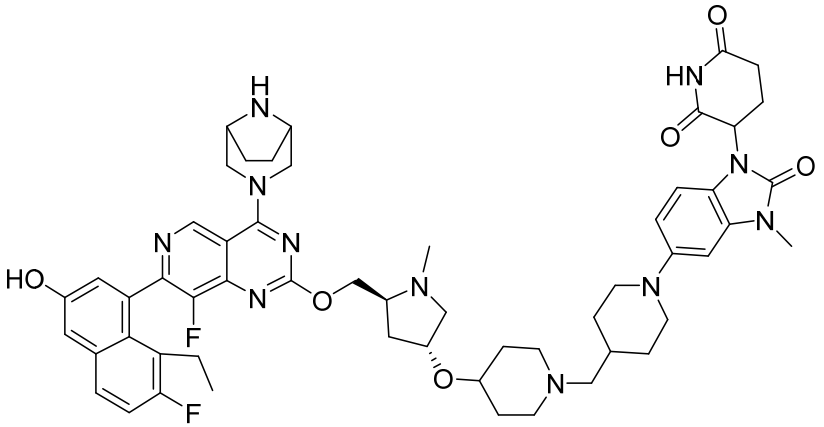
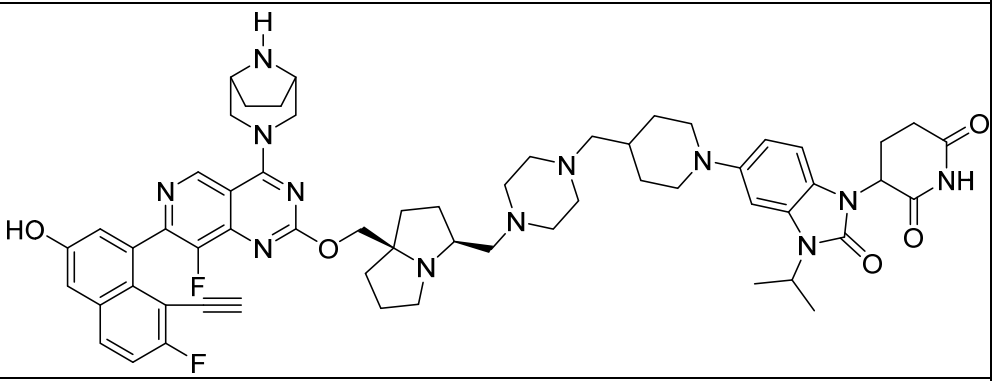
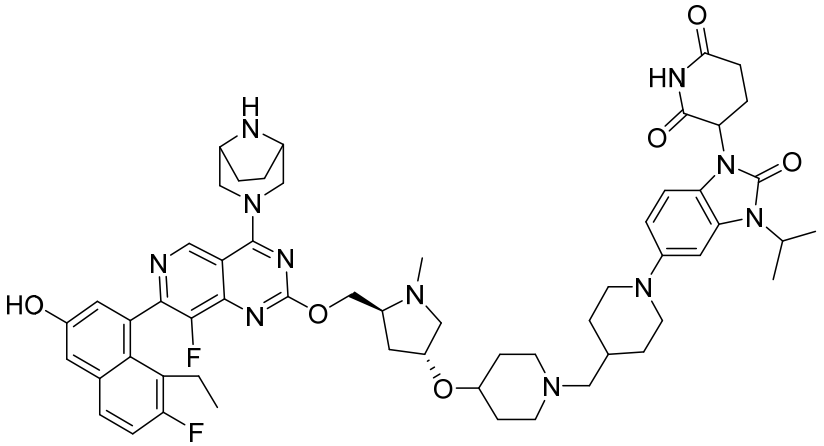
186	
187	
188	
189	

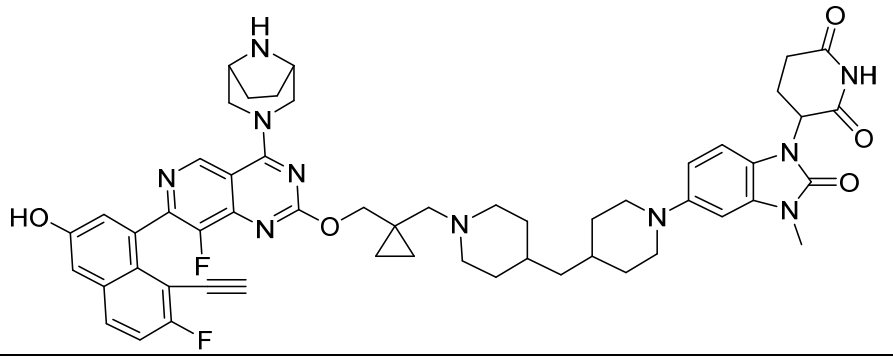
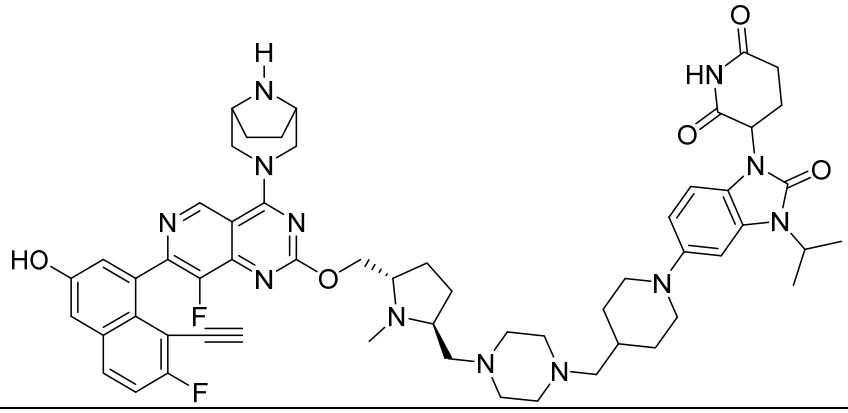
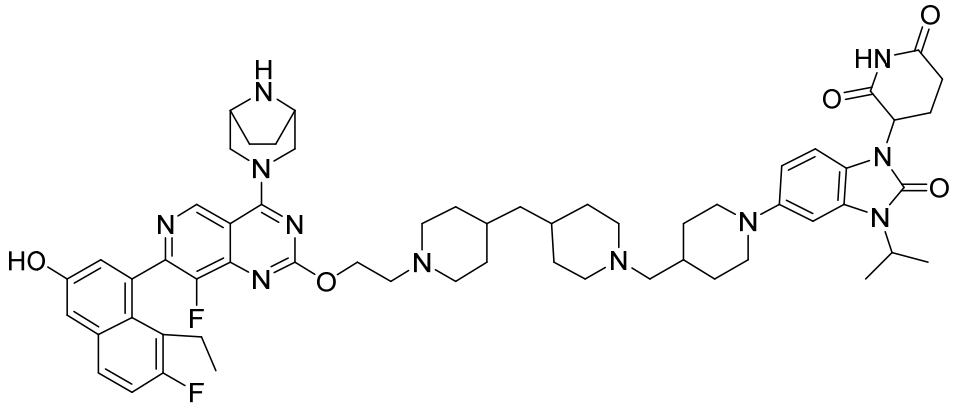
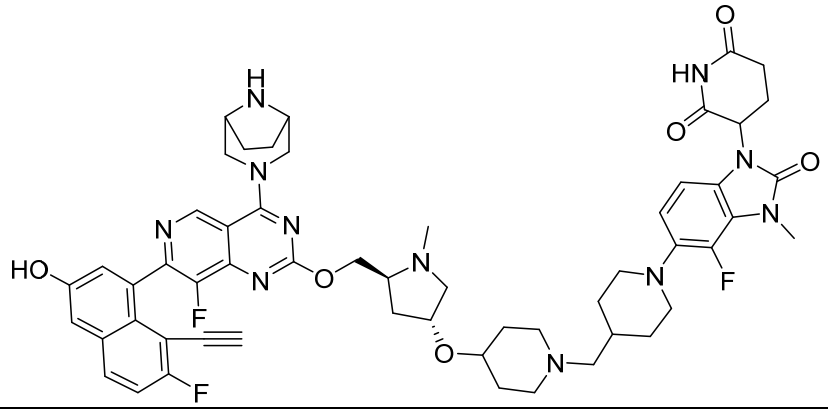
190	
191	
192	
193	

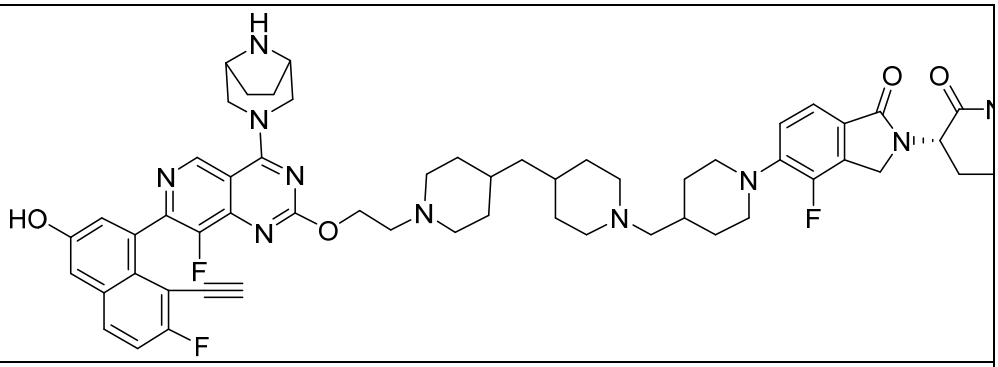
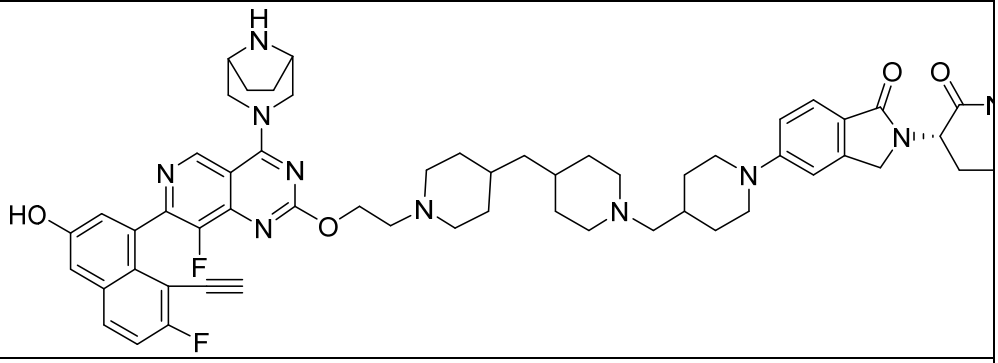
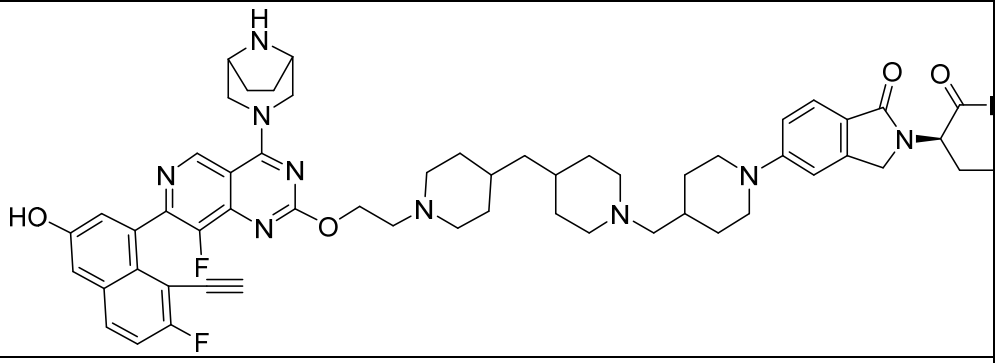
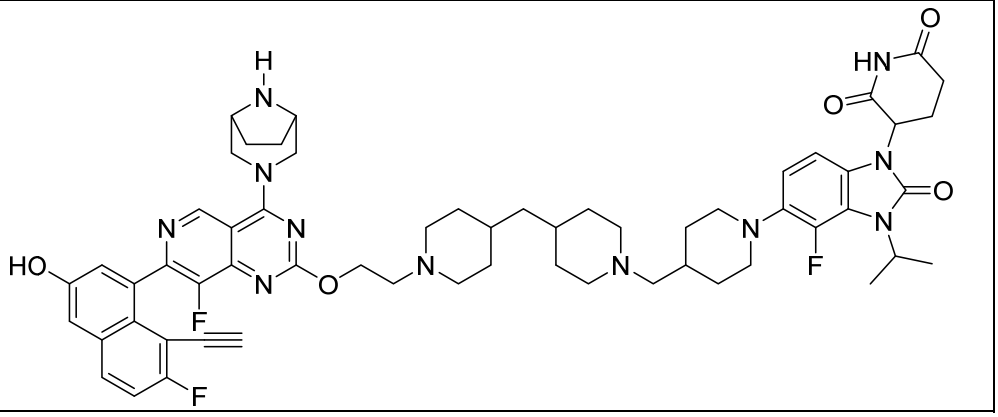
194	
195	
196	
197	

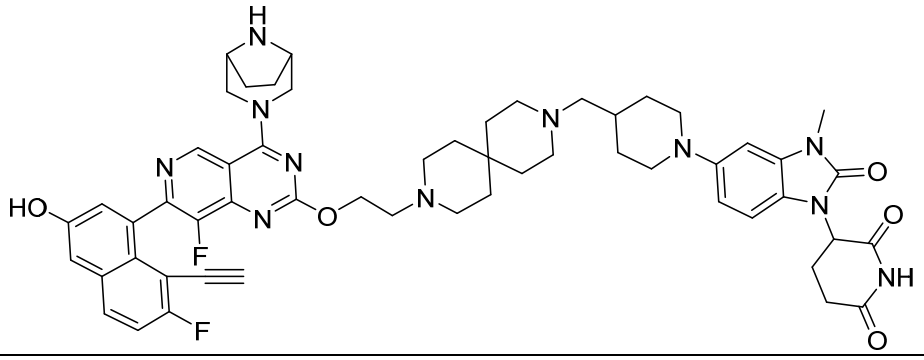
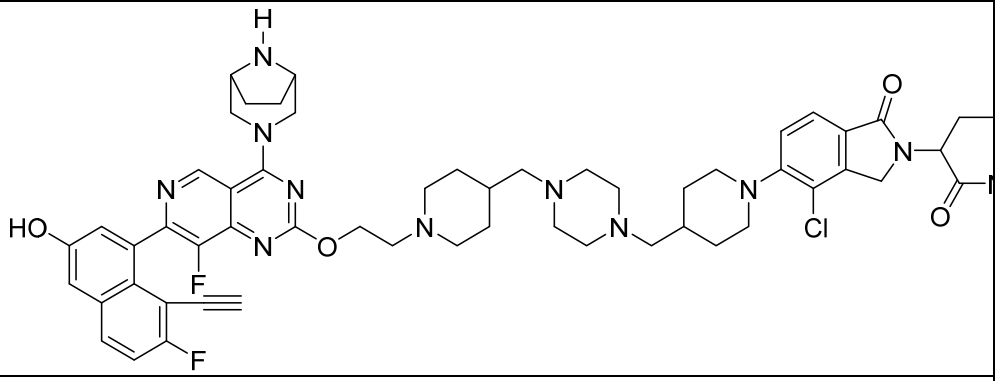
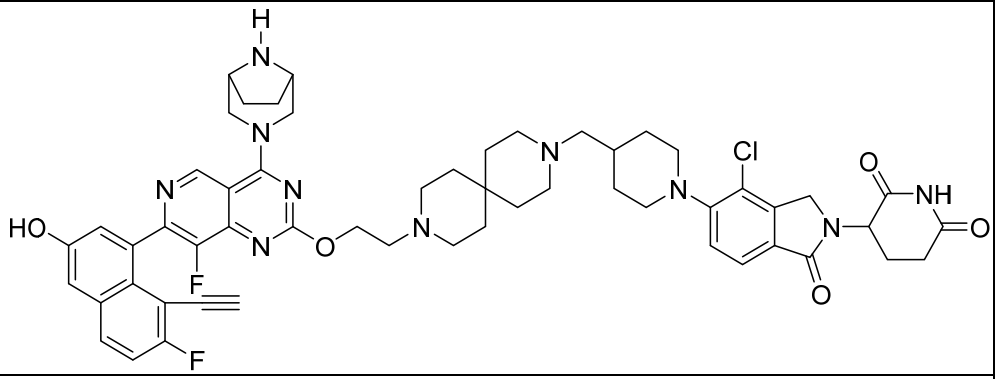
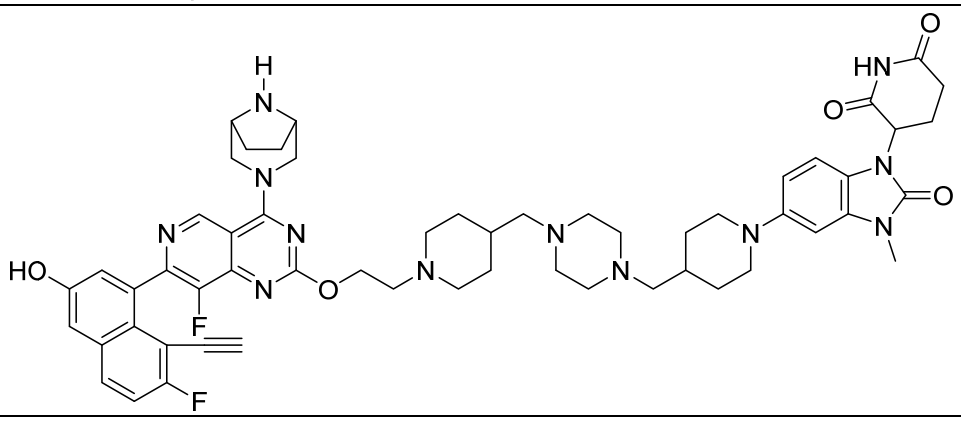
198	
199	
200	
201	

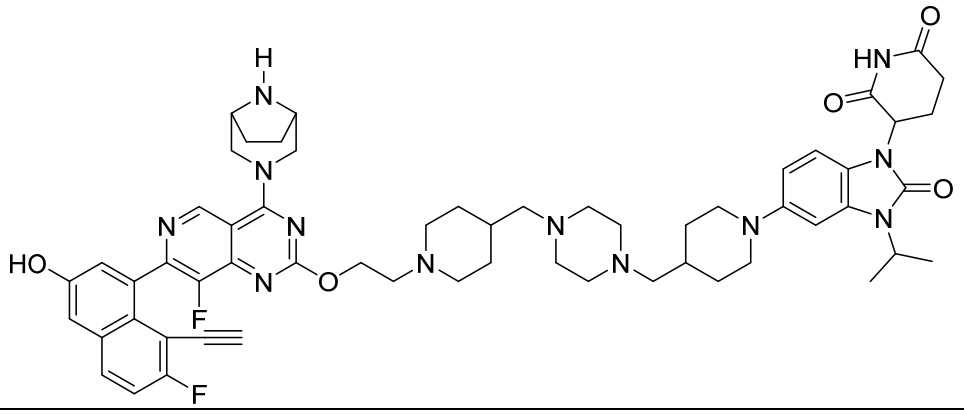
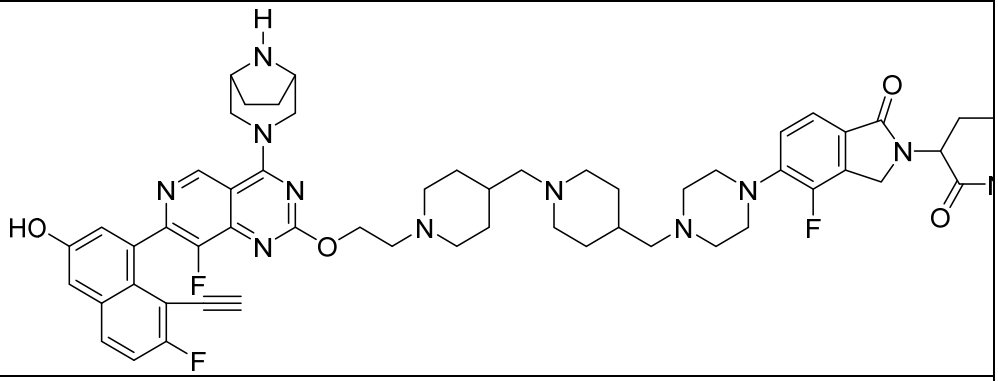
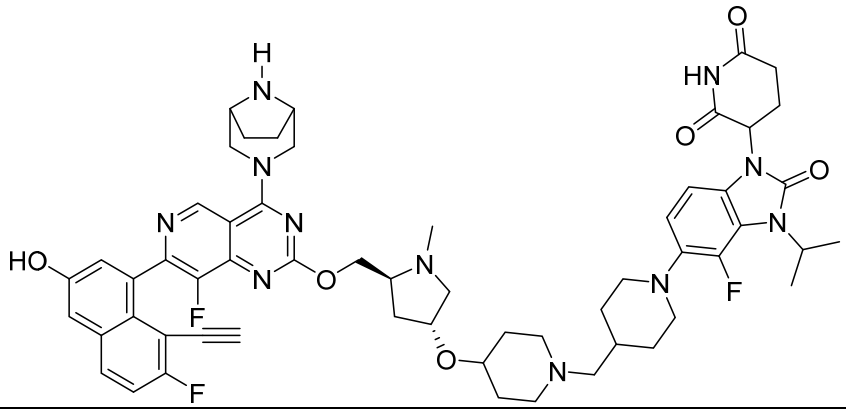
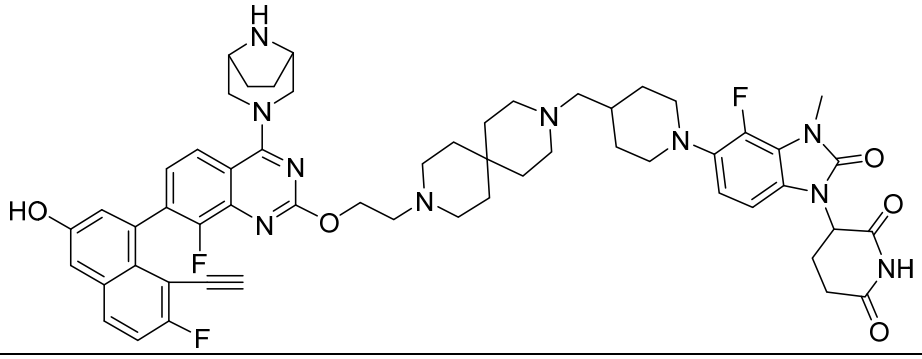
202	
203	
204	
205	

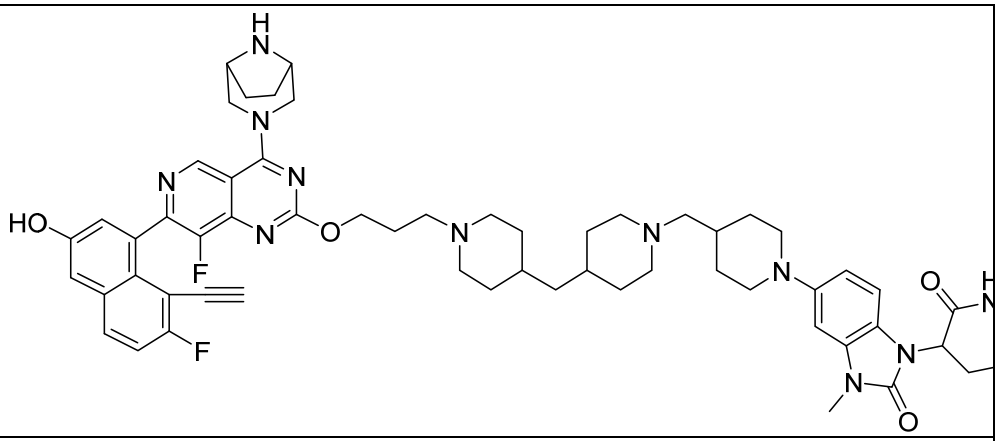
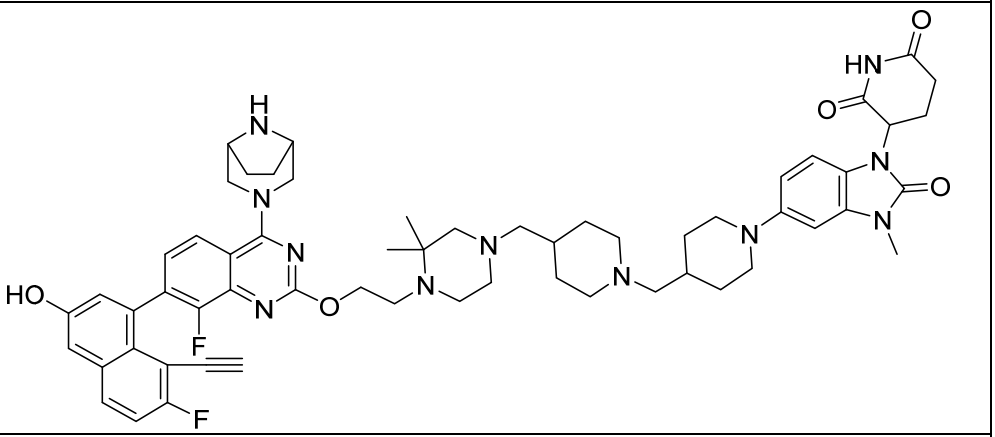
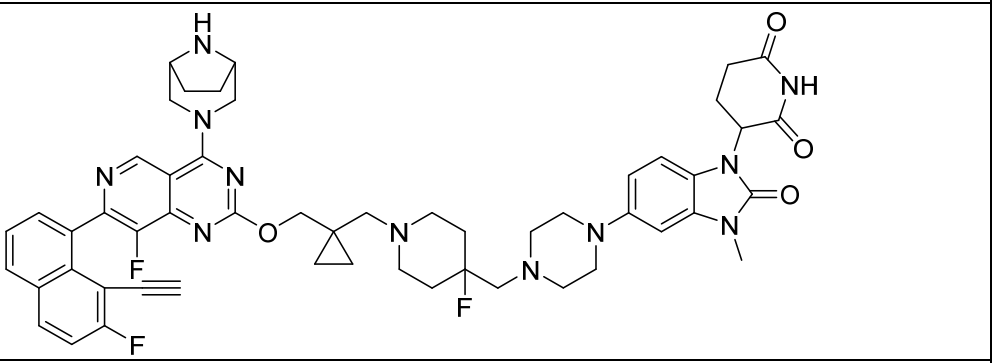
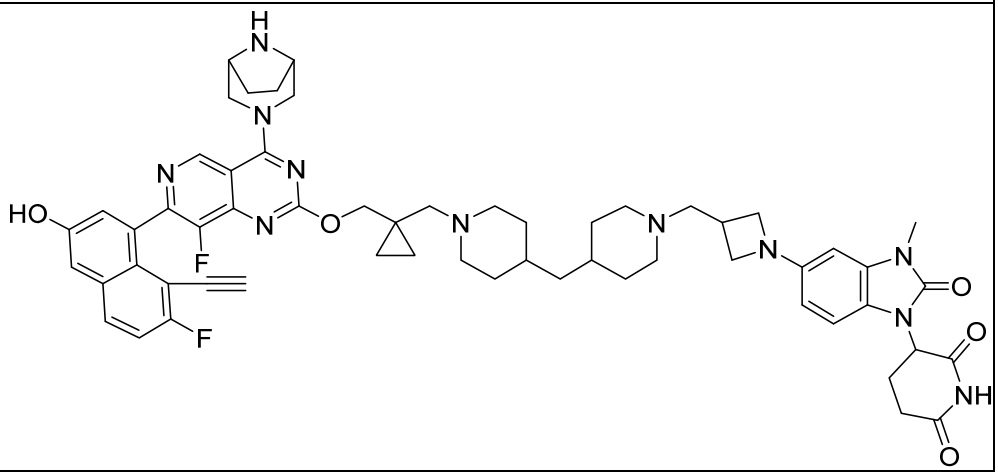
206	
207	
208	
209	

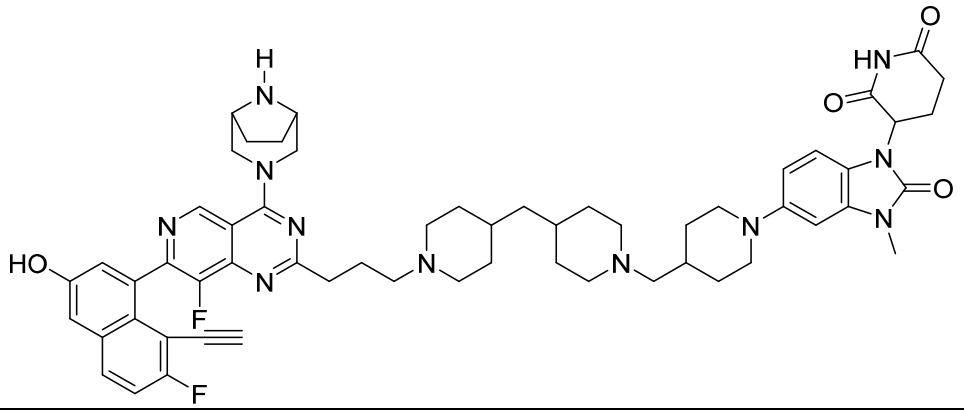
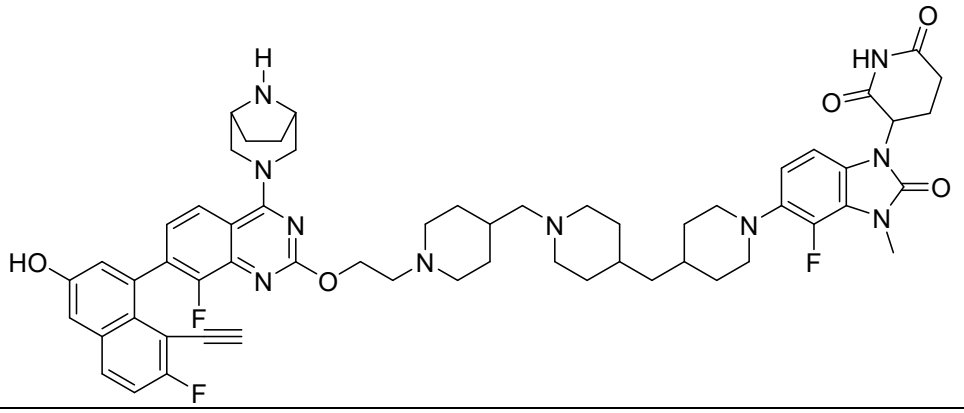
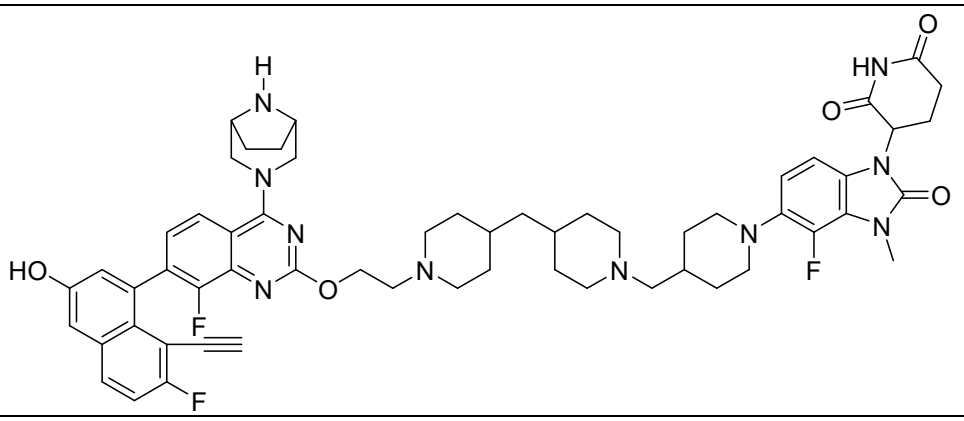
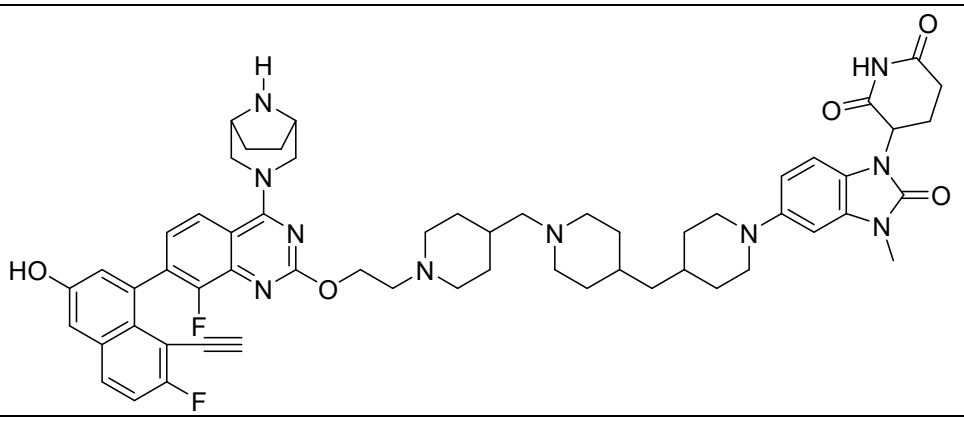
210	
211	
212	
213	

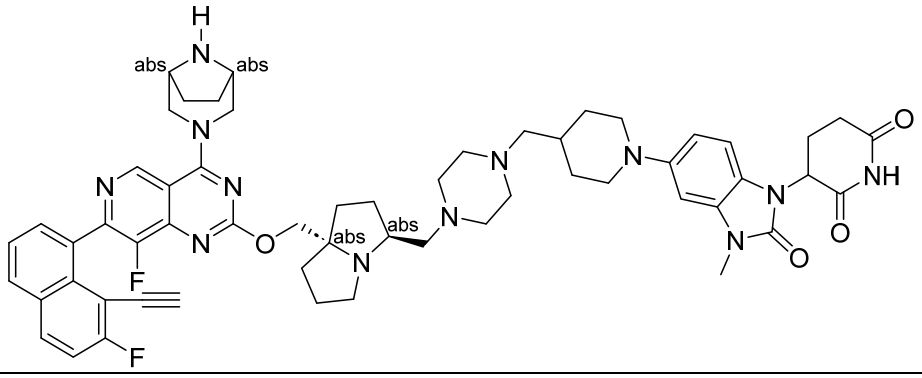
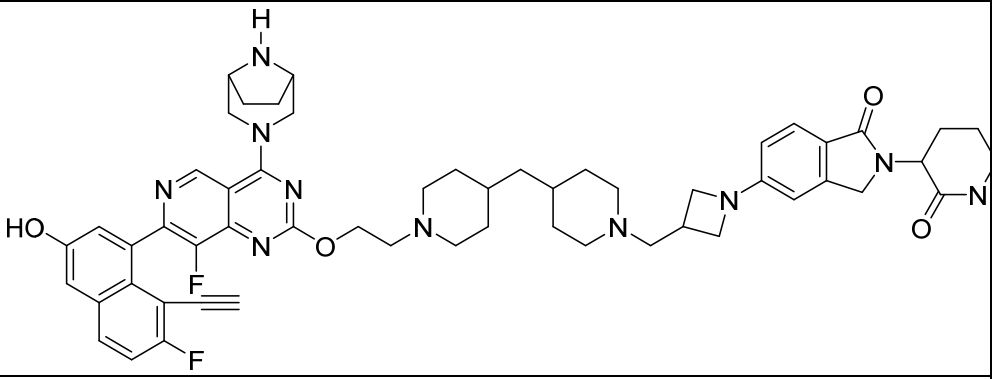
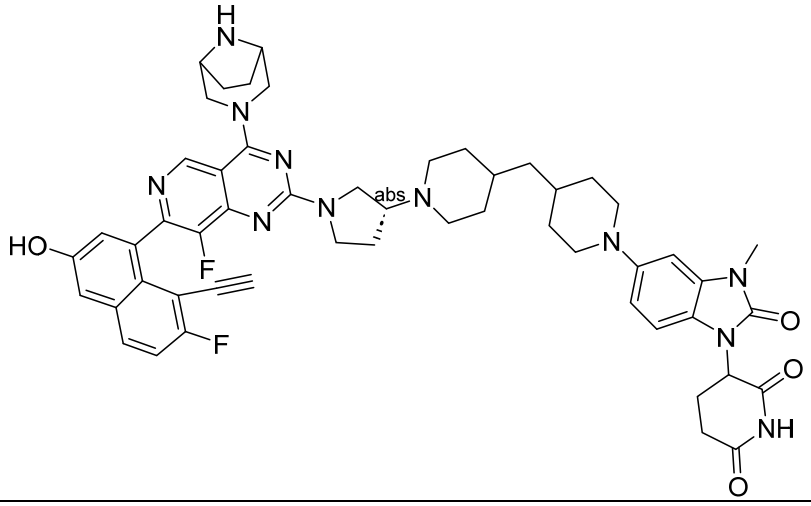
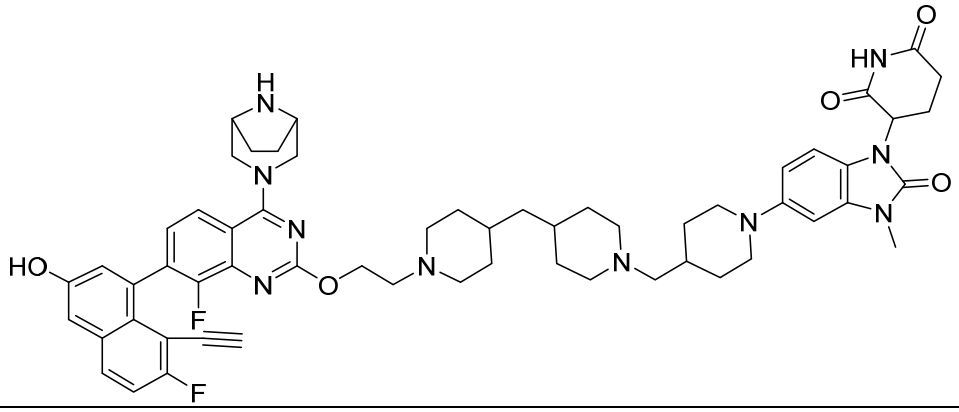
214	
215	
216	
217	

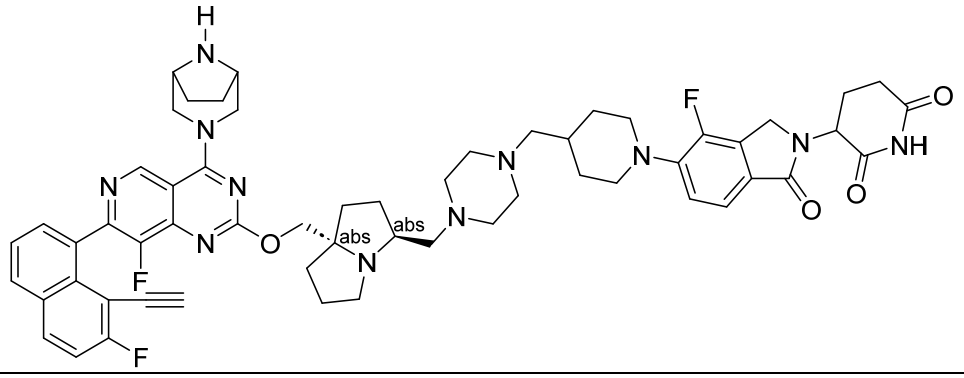
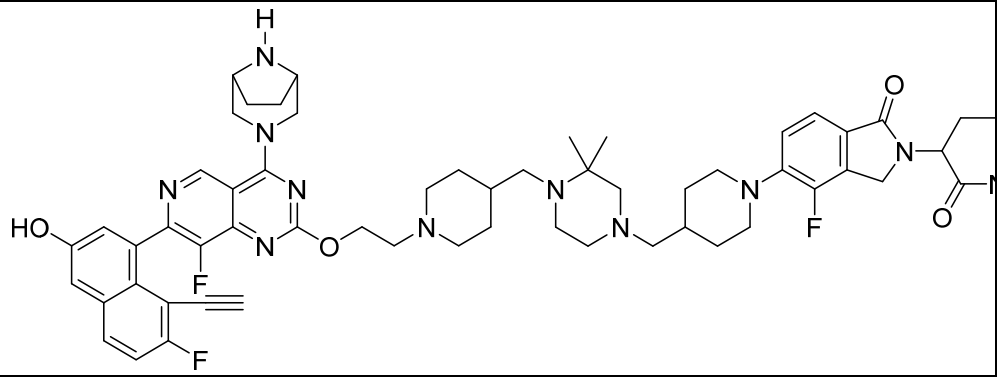
218	
219	
220	
221	

222	
223	
224	
225	

226	
227	
228	
229	

230	
231	
232	
233	

234	
235	
236	
237	

238	
239	

También se proporcionan en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir como tautómeros e isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas y similares).

Generalmente, se sabe bien en la técnica que cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar un compuesto descrito en la presente descripción es un profármaco dentro del alcance de la presente descripción.

Métodos de tratamiento

Esta solicitud se refiere a métodos para tratar o mejorar un estado o condición de la enfermedad que se modula a través de o se relaciona causalmente con la proteína diana, es decir, KRas.

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno que comprenden administrar a un sujeto cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

En modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer de cabeza, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cuello, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, tumor de células pineales, carcinoma, citoma, ependimoma, ganglioglioma, ganglioneuroma, glioblastoma, glioma, leucemia, linfoma, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mieloma, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibroma, oligodendroglioma, neuroepitelioma periférico, sarcoma o schwannoma.

En modalidades, el carcinoma es teratocarcinoma. En modalidades, el citoma es astrocitoma.

En modalidades, el carcinoma es carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma hepatocelular y carcinoma de células renales. En modalidades, la leucemia es leucemia linfoblástica de precursor B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia de células T en adultos, leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia, leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia o leucemia linfoblástica aguda.

En modalidades, el linfoma es linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de precursor T, linfoma de células T periféricas, linfoma linfoblástico precursor, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células B.

En modalidades, el linfoma es linfoma de Hodgkin (HL).

En modalidades, el nefroblastoma es el tumor de Wilms. En modalidades, el sarcoma se selecciona de carcinosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma meníngeo.

En la presente descripción se proporciona un método para regular la actividad de la proteína KRas que comprende administrar a un sujeto cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para regular la actividad de la proteína cereblon que comprenden administrar a un sujeto cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

En la presente descripción se proporcionan además métodos para degradar una proteína diana que comprenden poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos descritos en la presente

descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

Administración/dosis/formulaciones

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es conveniente demorar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende después de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción demorada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los compuestos de esta descripción con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera supositoria que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras que usan tales excipientes como lactosa o azúcar láctea, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales que no sean diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta descripción incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario, según se requiera. La formulación oftalmológica, las gotas para los oídos, los ungüentos oculares, los polvos y las soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta descripción.

Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta descripción, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta descripción, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Adicionalmente, los pulverizadores pueden contener propelentes habituales, tales como los clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse intratimpánicamente, en donde una aguja larga y estrecha se pasa a través del canal auditivo y a través del tímpano para administrar medicamentos en el espacio del oído medio donde son absorbidos por el oído interno.

De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente descripción, los trastornos se tratan o previenen en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, al administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, en tales cantidades y durante el tiempo que sea necesario para lograr el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la descripción, como se usa en la presente, significa suficiente del compuesto para disminuir los síntomas de un trastorno en un sujeto. Como se entiende bien en las técnicas médicas, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta descripción estará en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

En general, los compuestos de la descripción se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea de manera individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente a dosis diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral comprenden de aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

En modalidades, una cantidad o dosis terapéutica de los compuestos de la presente descripción puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente descripción comprenden la administración a un sujeto que necesita dicho

tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del(de los) compuesto(s) de esta descripción por día en dosis únicas o múltiples. Las cantidades o dosis terapéuticas también variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

Tras mejorar la condición de un sujeto, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta descripción, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la condición mejorada; cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado, el tratamiento debe cesar. Sin embargo, el sujeto puede necesitar tratamiento intermitente a largo plazo en caso de recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente descripción será decidido por el médico especialista dentro del alcance del juicio médico razonable. La dosis inhibitoria específica para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La descripción también proporciona una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la descripción como se describe en la presente descripción, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana; sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio; mezclas de triglicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina; hidrogenofosfato de disodio; hidrogenofosfato de potasio; cloruro de sodio; sales de zinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilatos; ceras; polímeros de bloque de polietilenpolioxipropileno; lanolina; azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa

de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones amortiguadoras de fosfato. Además, los lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador. Los inhibidores de la proteína cinasa o sales farmacéuticas de estos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína efectiva para tratar o prevenir una afección mediada por proteína cinasa y un portador farmacéuticamente aceptable, son otras modalidades de la presente descripción.

Kits

En la presente descripción se proporcionan kits que comprenden un compuesto capaz de degradar KRas seleccionado de uno o más compuestos descritos en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con KRas.

La descripción proporciona kits que comprenden un compuesto capaz de degradar KRas seleccionado de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En la presente descripción se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones descritas en la presente descripción.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos, modalidades, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos en la presente descripción. Tales equivalentes estaban dentro del alcance de esta descripción y cubiertos por las reivindicaciones adjuntas a la presente. Por ejemplo, debe entenderse que las modificaciones en las condiciones de reacción, que incluyen, pero no se limitan a, tiempos de reacción, tamaño/volumen de reacción y reactivos

experimentales, tales como disolventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y usando no más que experimentación de rutina, están dentro del alcance de la presente solicitud.

Debe entenderse que cuando se proporcionan valores e intervalos en la presente descripción, todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos, están destinados a abarcarse dentro del alcance de la presente descripción. Además, todos los valores que se encuentran dentro de estos intervalos, así como los valores límite superiores o inferiores de un intervalo de valores, también se contemplan en la presente solicitud.

Los siguientes ejemplos ilustran además aspectos de la presente descripción. Sin embargo, de ninguna manera son una limitación de las enseñanzas de la presente descripción como se expone.

EJEMPLOS

Los compuestos y métodos descritos en la presente descripción se ilustran además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes adicionales. La práctica de la presente descripción empleará, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas convencionales de síntesis orgánica, biología celular, cultivo celular y biología molecular, que se encuentren dentro del conocimiento de la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran además aspectos de la presente descripción. Sin embargo, de ninguna manera son una limitación de las enseñanzas de la presente descripción como se expone.

Abreviaturas

AcOH o HOAc	Ácido acético
CBz	Cloroformiato de bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
$CDCl_3$	Cloroformo-d
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
DIEA	Diisopropiletilamina
$D_{máx}$	Degradación máxima (%)
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO-d_6	Sulfóxido de dimetilo deuterado (C_2D_6SO)

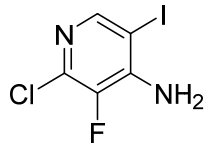
DTT	Ditiotreitol
ESI	Ionización por electronebulización
EtOH	Etanol
eq	Equivalente(s)
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
Hz	Hercios
HCI	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
DC_{50}	Concentración de degradación semimáxima
K_2CO_3	Carbonato de potasio
K_3PO_4	Fosfato de potasio
min	Minuto(s)
m/z	Masa/carga
MS	Espectrometría de masas
MHz	Megahercio
MeOH	Metanol
MOM	Metoximetilo
µl	Microlitro(s)
µm	Micrómetro(s)
mg	Miligramo(s)
mm	Milímetro(s)
ml	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
NH_4Cl	Cloruro de amonio
nM	Nanomolar
RMN	Resonancia magnética nuclear
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
PMB	*para*-metoxibencilo
psi	Libra(s) por pulgada cuadrada

TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
Tf	Trifluorometanosulfonato
TIPS	Éter de triisopropilsililo
TBDPS	terc-butildifenilsililil
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

Procedimientos sintéticos

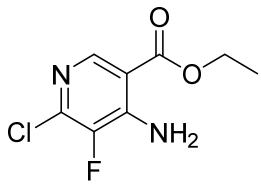
Ejemplo 1: Síntesis de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (Compuesto 43)

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-5-yodo-piridin-4-amina



A una solución de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-amina (2.00 g, 13.7 mmol, 1 *eq*) y NIS (3.68 g, 16.4 mmol, 1.2 *eq*) en CH_3CN (15 ml) se le añadió p-TsOH (118 mg, 0.682 mmol, 0.05 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y la mezcla resultante se lavó con Na_2CO_3 saturado acuoso (2 x 30 ml), Na_2SO_3 saturado acuoso (40 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3.63 g, 13.3 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 272.8 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 6.67 (br s, 2H).

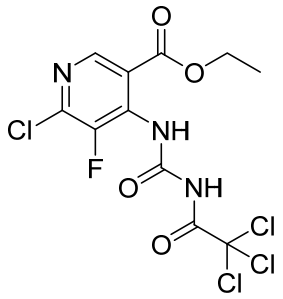
Etapa 2: Preparación de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-yodo-piridin-4-amina (3.63 g, 13.3 mmol, 1 *eq*) en EtOH (70 ml) se le añadió trietilamina (4.85 g, 48.0 mmol, 6.68 ml, 3.6 *eq*) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (935 mg, 1.33 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de CO (15 psi) (se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a

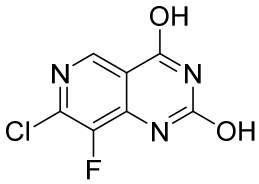
presión reducida para eliminar ~ 70 % de EtOH y después se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (2 x 30 ml) y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3.40 g, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 219.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 6-cloro-5-fluoro-4-[(2,2,2-tricloroacetil)carbamoilamino]piridin-3-carboxilato de etilo



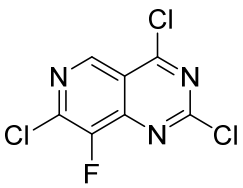
A una solución de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxilato de etilo (3.40 g, 15.6 mmol, 1 *eq*) en THF (10 ml) se le añadió isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (3.22 g, 17.1 mmol, 2.03 ml, 1.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6.10 g, crudo) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 408.1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diol



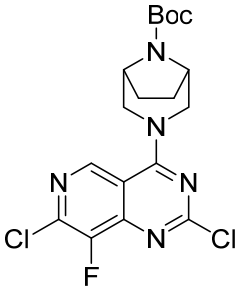
A una solución de 6-cloro-5-fluoro-4-[(2,2,2-tricoroacetil)carbamoilamino]piridin-3-carboxilato de etilo (6.10 g, 15.0 mmol, 1 *eq*) en CH_3OH (55 ml) se le añadió amoniaco (7 M, 10.7 ml, 5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con TBME (3 x 20 ml), después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3.03 g, 14.06 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 216.1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2,4,7-tricloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidina



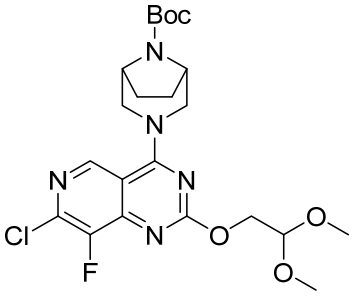
A una solución de 7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diol (2.50 g, 11.6 mmol, 1 *eq*) en tolueno (30 ml) se le añadieron DIEA (4.50 g, 34.8 mmol, 6.06 ml, 3 *eq*) y $POCl_3$ (8.89 g, 58.0 mmol, 5.39 ml, 5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.9 g, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 253.7 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



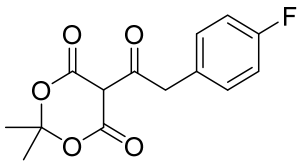
A una solución de 2,4,7-tricloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidina (2.90 g, 11.5 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadieron DIEA (7.42 g, 57.4 mmol, 5 *eq*) y (1S,5R)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.44 g, 11.5 mmol, 1 *eq*) a -40 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -40 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0~25 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2.47 g, 5.77 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 428.2 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.80-3.59 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 7: Preparación de 3-[7-cloro-2-(2,2-dimetoxietoxi)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



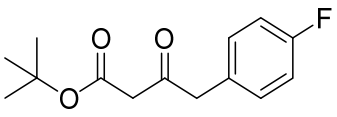
A una solución de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1.17 mmol, 1 *eq*) y 2,2-dimetoxietanol (186 mg, 1.75 mmol, 1.5 *eq*) en CH_3CN (10 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (456 mg, 1.40 mmol, 1.2 *eq*) y DABCO (13 mg, 0.17 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0~15 % de THF/éter de petróleo) para dar el compuesto del título. LC/MS (ESI) *m/z*: 498.3 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 4.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 4H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

Etapa 8: Preparación de 5-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



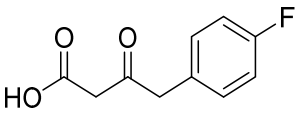
A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (50 g, 324.38 mmol, 1.0 *eq*), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (51.4 g, 356.82 mmol, 1.1 *eq*), y DMAP (3.4 g, 27.57 mmol, 0.085 *eq*) en CH_3CN (150 ml) se le añadió DIEA (121 ml, 697.43 mmol, 2.2 *eq*) seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (44 ml, 356.82 mmol, 1.1 *eq*) lentamente durante 3 horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C. Después se le añadió HCl (500 ml, 1 M, 1.54 *eq*), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (CH_3CN: Agua =1: 4, 500 ml). La torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (84.5 g, 301.52 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 9: Preparación de 4-(4-fluorofenil)-3-oxo-butanoato de terc-butilo



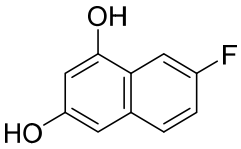
Una solución de 5-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (168 g, 601.25 mmol, 1.0 eq) en *t*-BuOH (500 ml) se agitó a 90 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (151 g, 598.54 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 197.1 $[M-56]^+$.

Etapa 10: Preparación de ácido 4-(4-fluorofenil)-3-oxo-butanoico



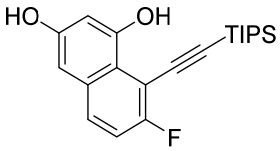
A una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxo-butanoato de terc-butilo (151 g, 598.54 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió TFA (293 ml, 3.95 mol, 6.60 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (115 g, 532.28 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 197.1 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 7-fluoronaftalen-1,3-diol



Una solución de ácido 4-(4-fluorofenil)-3-oxo-butanoico (115 g, 586.21 mmol, 1.0 eq) en CF_3SO_3H (1200 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se vertió lentamente en agua helada (3.0 l). El precipitado resultante se filtró y la torta de filtración se disolvió con acetato de etilo (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso (40 ml × 2) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (54.4 g, 267.18 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido rojo. LC/MS (ESI) *m/z*: 179.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H).

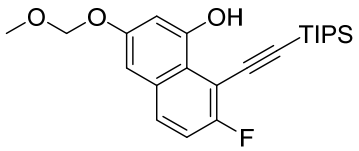
Etapa 12: Preparación de 7-fluoro-8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1,3-diol



A una solución de 7-fluoronaftalen-1,3-diol (43.5 g, 244.23 mmol, 1.0 eq), 2-bromoetinil(triisopropil)silano (67 g, 256.44 mmol, 1.05 eq) y KOAc (48 g, 488.45 mmol, 2.0 eq) en dioxano (300 ml) se le añadió diclororutenio;1-isopropil-4-metil-benceno (9.0 g, 14.65 mmol, 0.06 eq) bajo una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (46.3 g, 124.11 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite negro. LC/MS

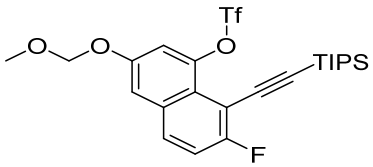
(ESI) *m/z*: 359.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.17 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 21H).

Etapa 13: Preparación de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1-ol



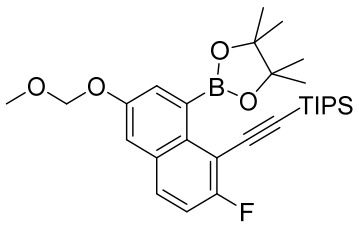
A una solución de 7-fluoro-8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1,3-diol (46.3 g, 129.14 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (450 ml) a 0 °C se le añadieron DIEA (67.5 ml, 387.43 mmol, 3.0 eq) y MOMCl (14.7 ml, 193.71 mmol, 1.5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a 0 °C, después se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0-15 % de diclorometano en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (26.8 g, 62.51 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 403.1 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Preparación de trifluorometanosulfonato de [7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftilo]



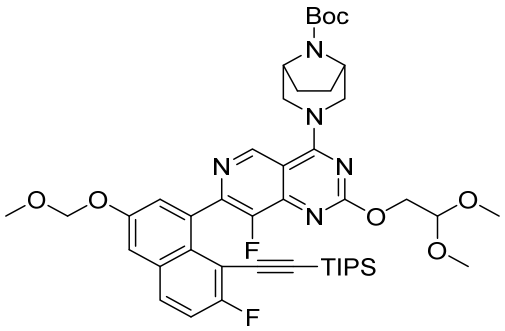
A una solución de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1-ol (21.8 g, 54.15 mmol, 1.0 eq) y DIEA (28.3 ml, 162.45 mmol, 3.0 eq) en CH_2Cl_2 (300 ml) a -40 °C se le añadió Tf_2O (13.4 ml, 81.23 mmol, 1.5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 40 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) a -40 °C, se calentó hasta 25 °C y después se extrajo con diclorometano (100 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0-15 % de diclorometano en éter de petróleo) al compuesto del título (28 g, 51.95 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 15: Preparación de 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano



A una solución de trifluorometanosulfonato de [7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftilo] (23.8 g, 44.52 mmol, 1.0 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (22.6 g, 89.03 mmol, 2.0 eq) y KOAc (13.1 g, 133.55 mmol, 3.0 eq) en tolueno (350 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (3.26 g, 4.45 mmol, 0.1 eq) bajo una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® al vacío y se enjuagó con acetato de etilo (80 ml × 2). El filtrado se evaporó hasta la sequedad, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~3 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (21.4 g, 27.97 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 513.0 $[M+H]^+$.

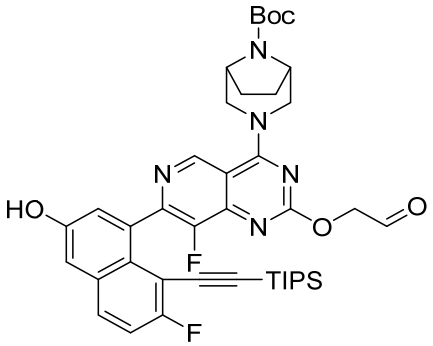
Etapa 16: Preparación de 3-[2-(2,2-dimetoxietoxi)-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-cloro-2-(2,2-dimetoxietoxi)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.803 mmol, 1.0 eq) y 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (494 mg, 0.964 mmol, 1.2 eq) en dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml) se le añadieron K_3PO_4 (512 mg, 2.41 mmol, 3.0 eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis(1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (117 mg, 0.161 mmol, 0.2 eq) bajo una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

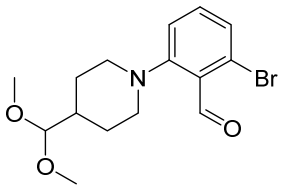
filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~27 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (590 mg, 0.684 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 848.4 $[M+H]^+$.

Etapa 17: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-(2,2-dimetoxietoxi)-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (630 mg, 0.743 mmol, 1.0 eq) en acetona (1.6 ml) se le añadió HCl acuoso (1.58 ml, 12 M, 25.51 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 minutos. A una solución de $NaHCO_3$ (867 µl, 22.29 mmol, 30.0 eq) en agua (3 ml), se le añadieron Boc_2O (341 µl, 1.49 mmol, 2.0 eq) y THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 386.23 µmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 758.4 $[M+H]^+$.

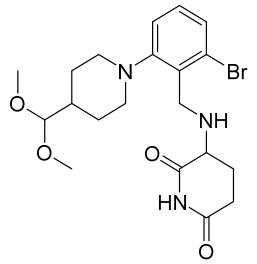
Etapa 18: Preparación de 2-bromo-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]benzaldehído



A una solución de 4-(dimetoximetil)piperidina (8.47 g, 53.20 mmol, 1.20 eq) y 2-bromo-6-fluoro-benzaldehído (9.00 g, 44.33 mmol, 1 eq) en DMSO (90 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina

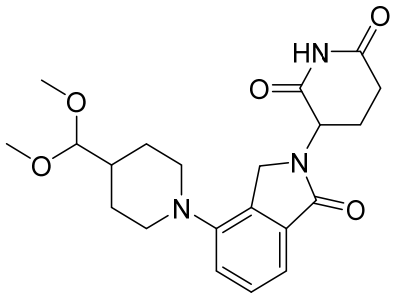
(22.92 g, 177.33 mmol, 4.00 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~7 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (11.10 g, 32.43 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo.LC/MS (ESI) *m/z*: 344.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 4.0, 7.2, 15.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 2H).

Etapa 19: Preparación de 3-[[2-bromo-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]metilamino]piperidin-2,6-diona



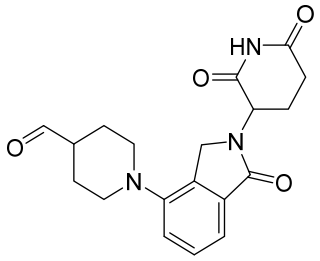
A una solución de 3-aminopiperidin-2,6-diona (5.05 g, 30.68 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en metanol (100 ml) y diclorometano (100 ml) se le añadió acetato de sodio (7.55 g, 92.04 mmol, 3.00 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se le añadieron 2-bromo-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]benzaldehído (10.50 g, 30.68 mmol, 1.00 eq) y 2-metilpiridina borano (6.56 g, 61.36 mmol, 2.00 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 ml), después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo/petróleo (3:1) para dar el compuesto del título (10.70 g, 23.55 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido púrpura. LC/MS (ESI) *m/z*: 456.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.78 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 6H), 3.23 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.51 - 1.30 (m, 2H).

Etapa 20: Preparación de 3-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



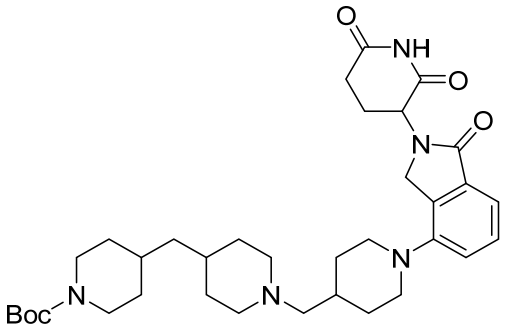
A una solución de 3-[[2-bromo-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]metilamino]piperidin-2,6-diona (10.70 g, 23.55 mmol, 1.00 eq) en DMF (150 ml) se le añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (3.45 g, 4.71 mmol, 0.20 eq) y diisopropiletilamina (9.13 g, 70.65 mmol, 3.00 eq), y la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con dióxido de carbono (3X), después se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de dióxido de carbono (50 Psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (200 ml), después se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 (250*80 mm*15 μm); fase móvil: [20-50 % de CH_3CN en agua (ácido trifluoroacético)]) para dar el compuesto del título (2.60 g, 6.48 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 402.2 $[M+H]^+$.

Etapa 21: Preparación de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído



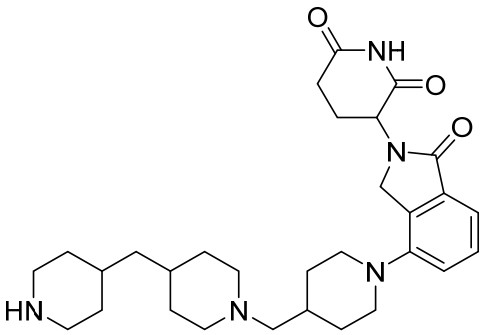
A una solución de 3-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (70 mg, 0.17 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (60 mg, 0.52 mmol, 3.00 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (80 mg, crudo) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 356.2 $[M+H]^+$.

Etapa 22: Preparación de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



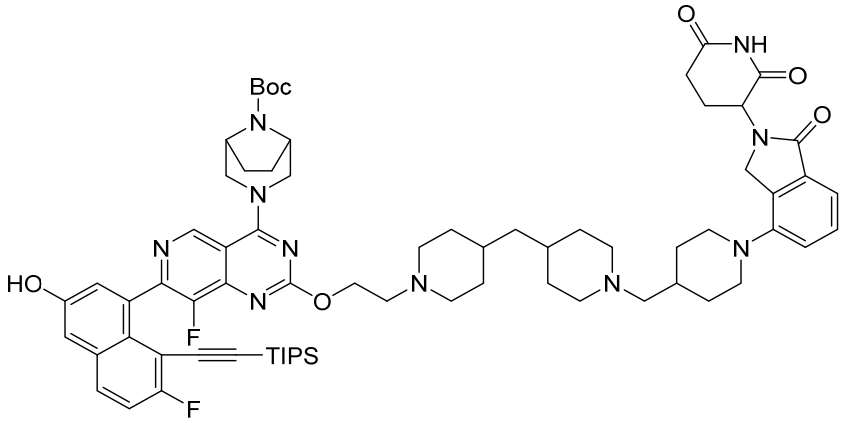
A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (340 mg, 0.95 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (3 ml) y diclorometano (3 ml) se le añadieron *N*-metilmorfolina (484 mg, 4.78 mmol, 0.5 ml, 5 eq), 4-(4-piperidilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (324 mg, 1.15 mmol, 1.2 eq), y ácido acético (57 mg, 0.95 mmol, 0.1 ml, 1 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (406 mg, 1.91 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol 5:1 (10 × 3 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 × 3 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (312 mg, 0.50 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 622.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 5H), 1.99 - 1.89 (m, 6H), 1.76 - 1.71 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H).

Etapa 23: Preparación de 3-[1-oxo-4-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (412 mg, 0.66 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.51 mmol, 1 ml, 20.38 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; fase móvil: [1-18 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0.38 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 522.4 $[M+H]^+$.

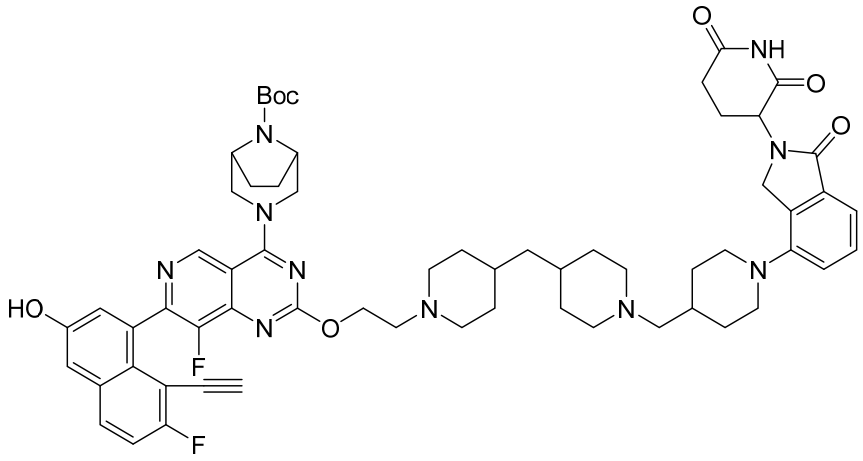
Etapa 24: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil] etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido [4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[1-oxo-4-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (90 mg, 0.17 mmol, 1 eq) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (26 mg, 0.26 mmol, 28 μl, 1.5 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Después se le añadió 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (144 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq), y la mezcla se agitó durante 0.5 h a 25 °C. Se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0.52 mmol, 3 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar

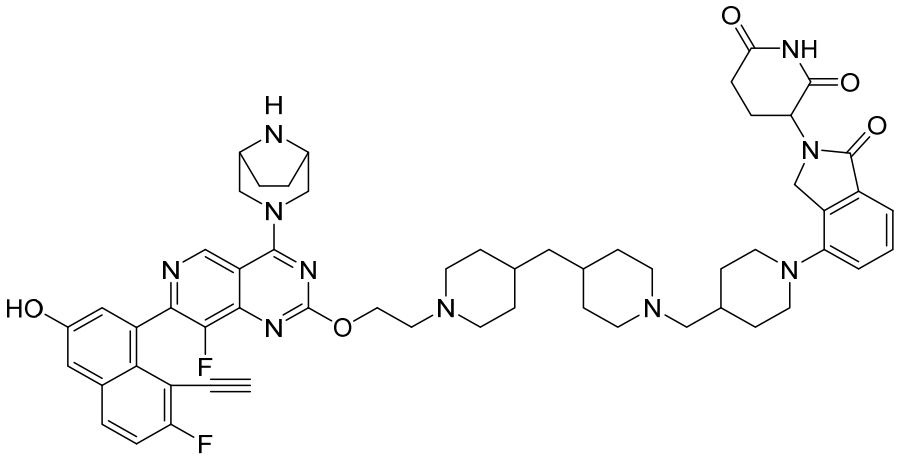
el compuesto del título (110 mg, 0.09 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1263.7 $[M+H]^+$.

Etapa 25: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil] etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido [4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0.08 mmol, 1 eq) en DMF (3 ml) a 20 °C se le añadió fluoruro de cesio (240 mg, 1.58 mmol, 20 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0.07 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1107.7 $[M+H]^+$.

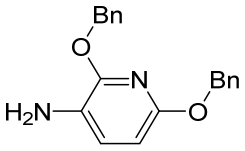
Etapa 26: Preparación de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il] piperidin-2,6-diona (Compuesto 43)



Una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil] etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0.07 mmol, 1 eq) en ácido fórmico (4 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 μm; fase móvil: [2-32 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]} al compuesto del título (62.7 mg, 0.05 mmol, 78 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

Ejemplo 2: Síntesis de 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 35)

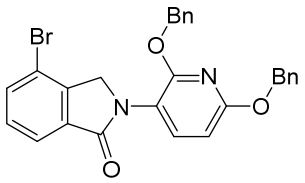
Etapa 1: Preparación de 2,6-dibenciloxi piridin-3-amina



A una solución de fenilmetanol (16.59 g, 153.37 mmol, 16.0 ml, 2.5 *eq*) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (17.21 g, 153.37 mmol, 2.5 *eq*) en porciones, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se le añadió 2,6-dicloropiridin-3-amina (10 g, 61.35 mmol, 1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, después se diluyó con acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml × 3), y el lavado de la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El

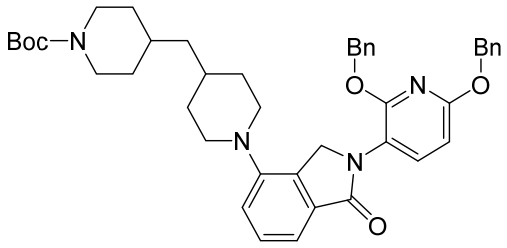
residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10:1) seguido de HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-Diol 250*50*10 μm; fase móvil: [heptano-EtOH(NH_4OH al 0.1 %)]; B%: 1 %-10 %, 15 min) para obtener el compuesto del título (3.1 g, 10.12 mmol, 16 % de rendimiento) como un aceite negro anaranjado. LC/MS (ESI) *m/z*: 307.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.30 (m, 10H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.27 - 2.56 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona



A una solución de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (1.2 g, 3.92 mmol, 1 *eq*) y 3-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (1.21 g, 3.92 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilacetamida (12 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1.52 g, 11.75 mmol, 2.1 ml, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (1.45 g, 2.89 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 501.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 11H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.70 (s, 2H).

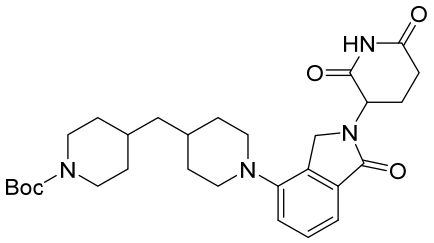
Etapa 3: Preparación de 4-[[1-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 4-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona (260 mg, 0.52 mmol, 1 *eq*), 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (195 mg, 0.57 mmol, 1.1 *eq*, acetato) y carbonato de cesio (507 mg, 1.56 mmol, 3 *eq*) en dioxano (5 ml) se le añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-

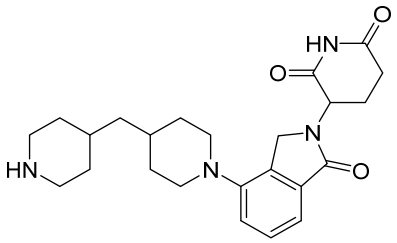
cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (41 mg, 0.05 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3X), después se agitó a 100 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (320 mg, 0.46 mmol, 87 % de rendimiento) como una goma amarilla clara. LC/MS (ESI) *m/z*: 703.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.25 (m, 13H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 4.73 (s, 2H), 3.92 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.69 (br t, J = 10.8 Hz, 4H), 1.71 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.62 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.26 - 1.18 (m, 3H), 1.06 - 0.86 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



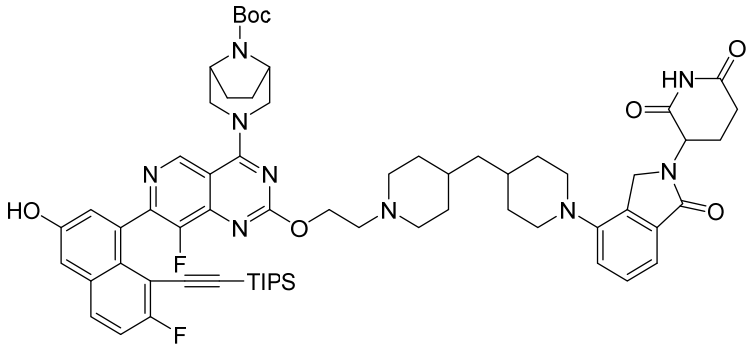
A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0.46 mmol, 1 *eq*) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió catalizador de paladio sobre carbón activado (0.1 g, 10 % de pureza) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión resultante se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3X), después se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (15 Psi) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol=10/1) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0.21 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 547.3 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.92 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 5H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.75 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.25 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.17 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.04 - 0.87 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de 3-[1-oxo-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0.42 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.51 mmol, 1 ml, 32.21 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (220 mg, crudo, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 425.1 $[M+H]^+$.

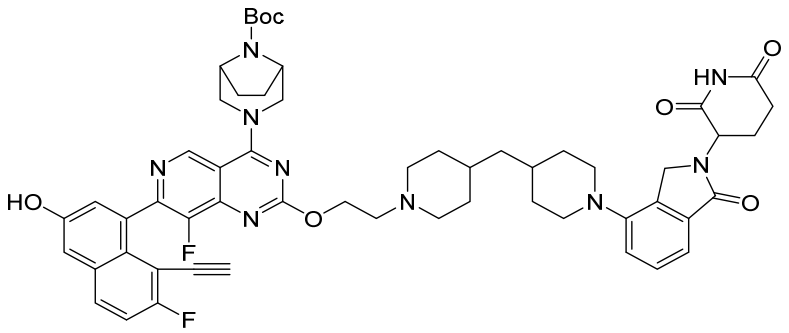
Etapa 6: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[1-oxo-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (220 mg, 0.41 mmol, 1 *eq*, sal de ácido trifluoroacético) en DMSO (3 ml) y 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (124 mg, 1.23 mmol, 0.1 ml, 3 *eq*) seguido de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (248 mg, 0.32 mmol, 0.8 *eq*) y ácido acético (25 mg, 0.41 mmol, 1 *eq*), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (260 mg, 1.23 mmol, 3 *eq*) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio

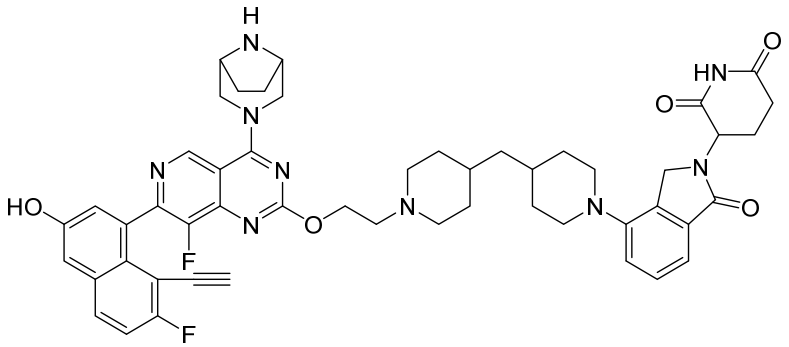
anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol=10/1) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 0.20 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1166.6 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0.20 mmol, 1 *eq*) en DMF (6 ml) se le añadió fluoruro de cesio (449 mg, 2.96 mmol, 15 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol=10/1) al compuesto del título (110 mg, 0.11 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1010.1 $[M+H]^+$.

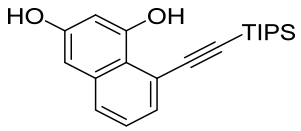
Etapa 8: Preparación de 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 35)



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0.11 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.51 mmol, 1 ml, 124.03 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La solución se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; fase móvil: [9-39 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) seguido de HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; fase móvil: [8-38 % de CH3CN en agua (ácido fórmico)]) para proporcionar el compuesto del título (14.8 mg, 0.01 mmol, 13 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

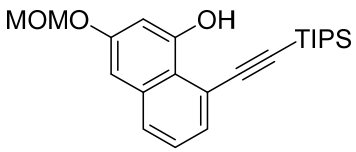
Ejemplo 3: Síntesis de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 55)

Etapa 1: Preparación de 8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1,3-diol



Una solución de naftalen-1,3-diol (50 g, 312.17 mmol, 1 eq), 2-bromoetinil(triisopropil) silano (97.87 g, 374.60 mmol, 1.2 eq), diclororutenio;1-isopropil-4-metil-benceno (19.12 g, 31.22 mmol, 0.1 eq) y acetato de potasio (61.27 g, 624.34 mmol, 2 eq) en dioxano (600 ml) se agitó durante 12 horas a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =1/0 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (70 g, 205.56 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 341.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.4, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.23 – 1.20 (m, 3H), 1.19 – 1.17 (m, 18H).

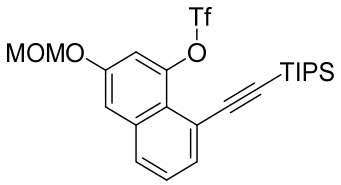
Etapa 2: Preparación de 3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil) naftalen-1-ol



A una solución de 8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1,3-diol (270 g, 792.88 mmol, 1 *eq*) y *N,N*-diisopropiletilamina (307.42 g, 2.38 mol, 414 ml, 3 *eq*) en diclorometano (2.5 l) a 0 °C se le añadió

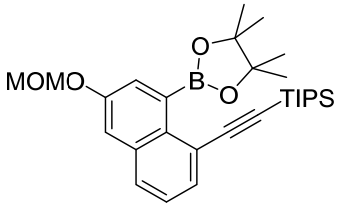
cloro(metoxi)metano (96.44 g, 1.20 mol, 91 ml, 1.51 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (1000 ml × 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (185 g, 481.04 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.4, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 3H), 1.20 – 1.17 (m, 18H).

Etapa 3: Preparación de trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftilo]



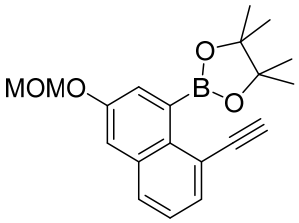
A una solución de 3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)naftalen-1-ol (175 g, 455.04 mmol, 1 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (176.43 g, 1.37 mol, 238 ml, 3 eq) en diclorometano (2 l) a -40 °C se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (192.58 g, 682.56 mmol, 113 ml, 1.5 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a - 40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (300 ml × 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (91 g, 144.69 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.4, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 3H), 1.19 – 1.14 (m, 18H).

Etapa 4: Preparación de triisopropil-[2-[6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil]silano



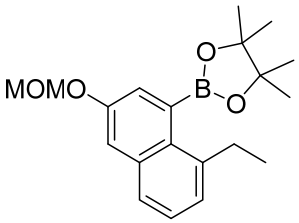
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftilo] (192 g, 371.63 mmol, 1 *eq*), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (61.83 g, 483.12 mmol, 70 ml, 1.3 *eq*), trietilamina (112.82 g, 1.11 mol, 155 ml, 3 *eq*), y ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (30.35 g, 37.16 mmol, 0.1 *eq*) en acetonitrilo (2 l) se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (165 g, 333.64 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 495.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.20 – 1.18 (m, 3H), 1.17 – 1.15 (m, 18H).

Etapa 5: Preparación de 2-[8-etinil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]- 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



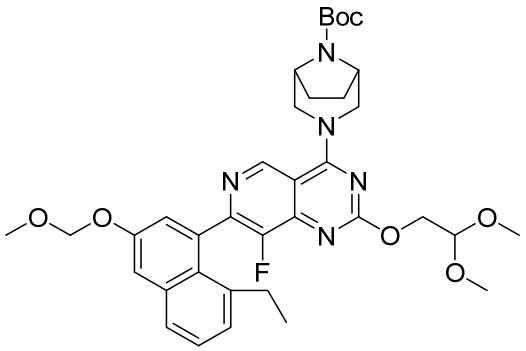
Una solución de triisopropil-[2-[6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil]silano (81 g, 163.79 mmol, 1 eq) y fluoruro de cesio (497.59 g, 3.28 mol, 20 eq) en DMF (1.6 l) se agitó durante 5 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2000 ml) × 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2000 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (17 g, 57.79 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 339.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 1.45 (s, 12H).

Etapa 6: Preparación de 2-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



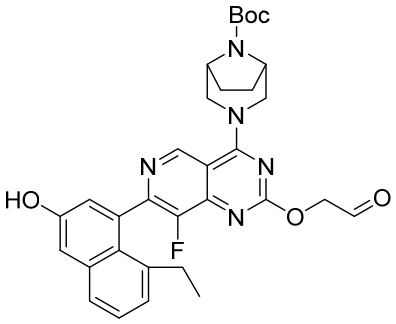
A 2-[8-etinil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]- 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (25 g, 73.92 mmol, 1 eq) en metanol (300 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió paladio sobre carbón activado (5 g, 10 % de pureza), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 20 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (14 g, 46.95 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.8, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.35 (t, J = 4.0, 2.4 Hz, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.52 (m, 3H), 1.45 (s, 12H), 1.36 (t, J = 7.6, 7.2 Hz, 3H).

Etapa 7: Preparación de 3-[2-(2,2-dimetoxietoxi)-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



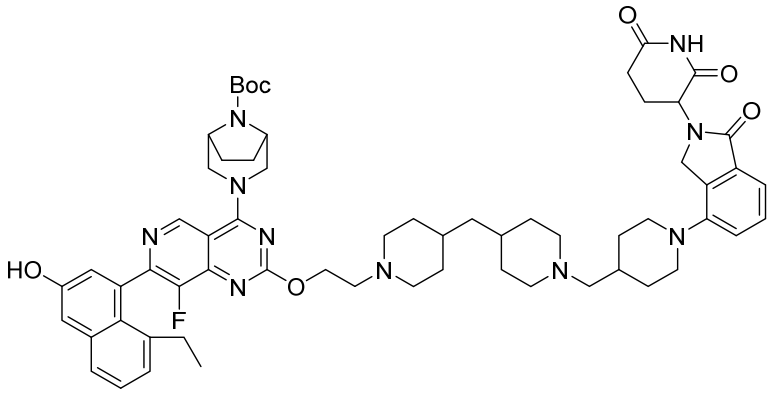
A una solución de 3-[7-cloro-2-(2,2-dimetoxietoxi)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g, 3.21 mmol, 1 eq) y 2-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.28 g, 3.73 mmol, 1.16 eq) en dioxano (15 ml) y H_2O (3 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (2.62 g, 8.03 mmol, 2.5 eq) y [1,1′-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (418.8 mg, 0.643 mmol, 0.2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 10~30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0.922 g, 1.28 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 678.4 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



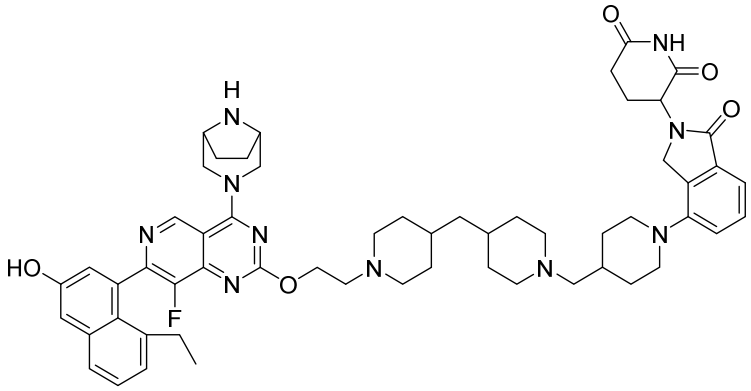
A una solución de 3-[2-(2,2-dimetoxietoxi)-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0.148 mmol, 1 eq) en acetona (0.37 ml) se le añadió gota a gota HCl concentrado (12 M, 0.37 ml, 30 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 minutos (se realizaron 9 lotes en total). Después se le añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso hasta pH = 8, y la mezcla resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y éter de petróleo (10 ml) para dar 2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxiacetaldehído (640 mg crudo) como un sólido amarillo. A continuación, se le añadieron Boc_2O (343.8 mg, 1.58 mmol, 1.2 eq) y una solución de $NaHCO_3$ (330.8 mg, 3.94 mmol, 3 eq) en H_2O (2.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (120 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 10~50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 588.4 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



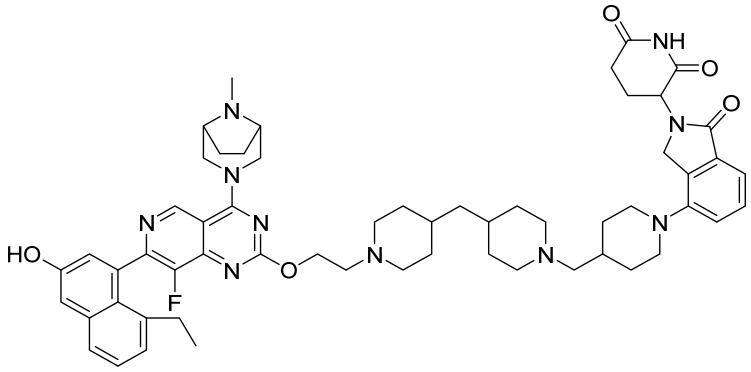
A una solución de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.255 mmol, 1 *eq*) y 3-[1-oxo-4-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (222 mg, 0.262 mmol, 75 % de pureza, 1.03 *eq*, TFA) en isopropanol (3.5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron NaOAc (42 mg, 0.51 mmol, 2 *eq*), AcOH (107 mg, 1.79 mmol, 102 µl, 7 *eq*), y complejo de 2-picolino borano (82 mg, 0.77 mmol, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~20 % de metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (255 mg, 0.233 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1093.4 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 55)



Una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0.142 mmol, 1 *eq*) en HCOOH (5 ml) se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC Triart 30*150 mm*7 µm; fase móvil: [13-43 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar el compuesto del título (51.4 mg, 0.048 mmol, 34 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

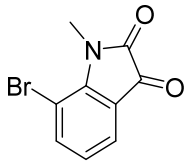
Ejemplo 4: Síntesis de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 42)



A una solución de 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (110 mg, 0.10 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (15 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Después se le añadió formaldehído (40 mg, 0.50 mmol, 37 % de pureza, 5 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a 25 °C. A continuación, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (63 mg, 0.30 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; fase móvil: [1-31 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]} para proporcionar el compuesto del título (61.0 mg, 0.06 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 5: Síntesis de 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 28)

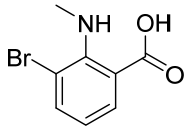
Etapa 1: Preparación de 7-bromo-1-metilindolin-2,3-diona



A una mezcla de 7-bromoindolin-2,3-diona (12 g, 53.09 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (11.01 g, 79.64 mmol, 1.5 eq) y agua (1.2 ml) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (8.44 g, 59.43 mmol, 3.7 ml, 1.12 eq) en DMF (24 ml). Y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se le añadió agua (120 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (50 ml × 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (8 g, 33.33 mmol, 62 % de rendimiento)

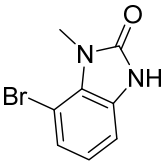
como un sólido rojo. LC/MS (ESI) *m/z*: 242.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (br d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.55 (br d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 3.47 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-bromo-2-(metilamino)benzoico



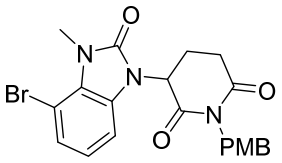
Se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso (38 g, 335.15 mmol, 32.20 ml, 30 % de pureza, 10.06 eq) a una mezcla de 7-bromo-1-metilindolin-2,3-diona (8 g, 33.33 mmol, 1 eq) e hidróxido de sodio (2 M, 199.96 ml, 12 eq) por debajo de 15 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. Después de ajustar el pH a 4.0 con ácido clorhídrico (1 M), la mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora, después se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6.0 g, crudo) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 252.2 $[M+Na]^+$.

Etapa 3: Preparación de 7-bromo-1-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona



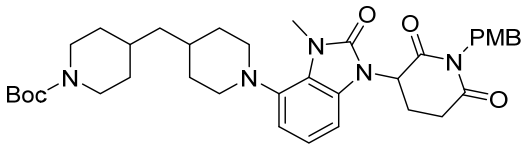
A una solución de ácido 3-bromo-2-(metilamino)benzoico (6 g, 26.08 mmol, 1 eq, crudo) y *N,N*-diisopropiletilamina (5.04 g, 39.01 mmol, 6.80 ml, 1.50 eq) en DMF (40 ml) se le añadió gota a gota difenilfosforilazida (10.76 g, 39.10 mmol, 8.47 ml, 1.50 eq) a 75 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas. Se le añadió agua (30 ml) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (30 ml) y diisopropiléter (15 ml), después se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (4 g, 17.62 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 226.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (br s, 1 H) 7.14 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1 H) 6.96 - 6.99 (m, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 3.55 (s, 3 H).

Etapa 4: Preparación de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona



A una solución de 7-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (2.00 g, 8.81 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1 M, 10.67 ml, 1.21 *eq*), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. Después se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-ilo (4.2 g, 11.01 mmol, 1.25 *eq*) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0-25 °C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio al 10 % (10 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=6/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (3.5 g, 7.64 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 460.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (br m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 5.57 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.89 - 2.64 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H).

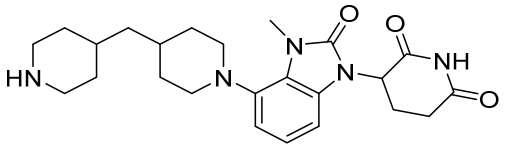
Etapa 5: Preparación de 4-[[1-[1-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)pipiridin-2,6-diona (1 g, 2.18 mmol, 1 *eq*) y 4-(4-piperidilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.12 g, 3.27 mmol, 1.5 *eq*, ácido acético) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.13 g, 6.54 mmol, 3 *eq*) y 1,3-bis[2,6-bis(1-propilbutil)fenil]-4,5-dicloro-2H-imidazol-1-io-2-ido;3-cloropiridina; dicloropaladio (212 mg, 0.22 mmol, 9.99e-2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, y el residuo se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (10 ml × 2) y se secó

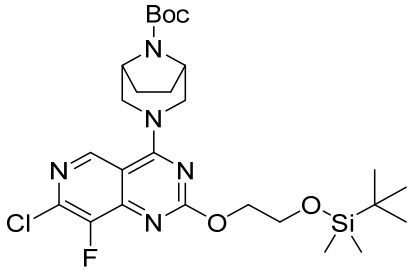
sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 µm; fase móvil: [68-98 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 0.23 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 660.4 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 3-[3-metil-2-oxo-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[1-[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0.24 mmol, 1 *eq*) en tolueno (1 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (405 mg, 4.21 mmol, 0.3 ml, 17.38 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (110 mg, crudo) como un sólido blanco.

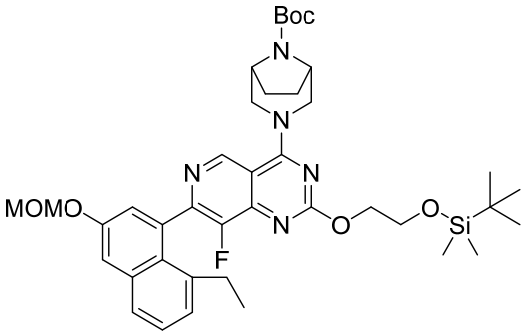
Etapa 7: Preparación de 3-[2-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 11.67 mmol, 1 *eq*) y 1,4-diazabiciclo [2.2.2]octano (261.90 mg, 2.33 mmol, 256.77 µl, 0.2 *eq*) en acetonitrilo (50 ml) a 25 °C se le añadió 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietanol (2.47 g, 14.01 mmol, 1.2 *eq*) y carbonato de cesio (11.41 g, 35.02 mmol, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 7.04 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 568.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 4.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.28

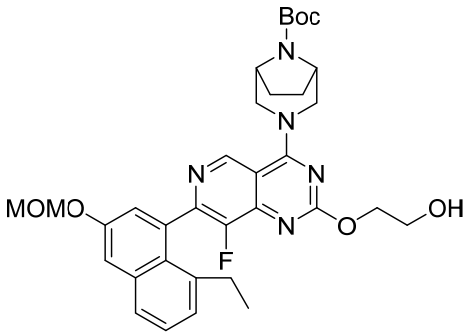
(m, 2H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.72 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.92 – 0.86 (m, 9H), 0.09 (s, 6H).

Etapa 8: Preparación de 3-[2-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-[2-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 7.04 mmol, 1 *eq*), 2-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.13 g, 9.15 mmol, 1.3 *eq*), fosfato de potasio (4.48 g, 21.12 mmol, 3 *eq*), y [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis(1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (513 mg, 704.03 μmol, 0.1 *eq*) en dioxano (50 ml) y agua (6 ml) se agitó durante 12 horas a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (4.4 g, 5.88 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

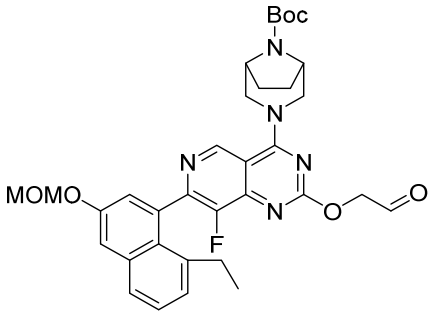
Etapa 9: Preparación de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (4.4 g,

5.88 mmol, 1 *eq*) en DMF (40 ml) a 25 °C se le añadió fluoruro de cesio (26.81 g, 176.48 mmol, 30 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (3.7 g, 5.84 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.70 – 4.59 (m, 3H), 4.53 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 2H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.83 – 3.61 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.35 (br dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

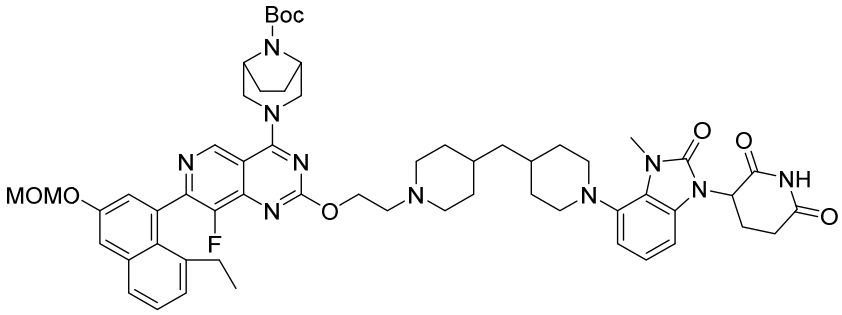
Etapa 10: Preparación de (1R,5S)-3-(7-(8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de dimetilsulfóxido (771 mg, 9.86 mmol, 0.8 ml, 2.5 *eq*) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (751 mg, 5.92 mmol, 0.5 ml, 1.5 *eq*) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Después de 15 minutos, se le añadió gota a gota una solución de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.5 g, 3.95 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después se le añadió trietilamina (2.00 g, 19.73 mmol, 2.8 ml, 5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C a la misma temperatura durante 30 minutos, después se dejó calentar a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio (20 ml), y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1)

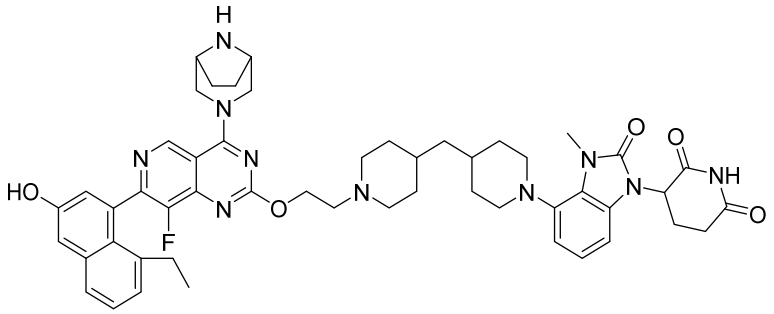
para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 2.85 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 632.3 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



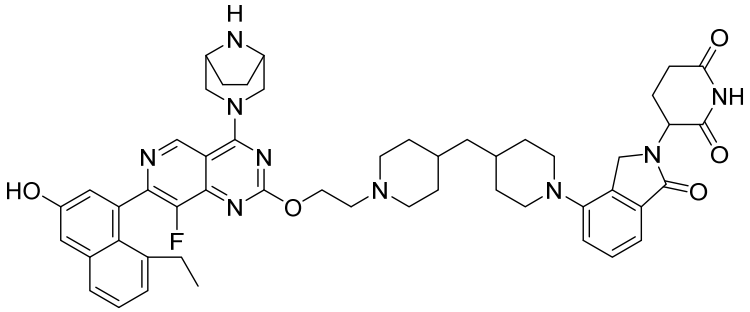
A una solución de 3-[3-metil-2-oxo-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (102 mg, 0.18 mmol, 1 *eq*, ácido trifluoroacético) en diclorometano (1 ml) y alcohol isopropílico (1 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (119 mg, 0.92 mmol, 0.2 ml, 5 *eq*) y (1R,5S)-3-(7-(8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (128 mg, 0.20 mmol, 1.1 *eq*), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.55 mmol, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol= 10/1) para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 0.08 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1055.7 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Preparación de 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 28)



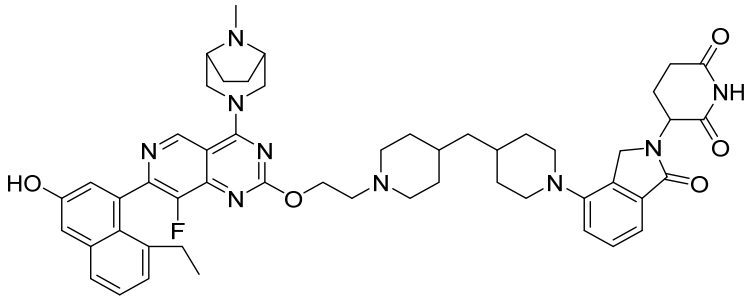
A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0.08 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.51 mmol, 1 ml, 173.81 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. El solvente se concentró bajo flujo de nitrógeno, y el producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm; fase móvil: [9-39 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) para proporcionar el compuesto del título (26.2 mg, 0.03 mmol, 32 % de rendimiento, sal de ácido bisfórmico) como un sólido blanco.

Ejemplo 6: Síntesis de 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 56)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona(sal de ácido bisfórmico; como un sólido blanco).

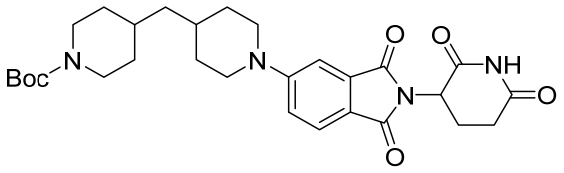
Ejemplo 7: Síntesis de 3-[4-[4-[[1-[2-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 41)



A una solución de formaldehído (28 mg, 0.35 mmol, 37 % de pureza, 5 eq) en diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (10 mg, 0.10 mmol, 1.5 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Después se le añadió 3-[4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (70 mg, 0.07 mmol, 1 eq, trifluoroacetato), y la mezcla se agitó durante 0.5 horas a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (44 mg, 0.21 mmol, 3 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm; fase móvil: 9-39 % de CH_3CN en [agua (ácido fórmico)]} para proporcionar el compuesto del título (65.1 mg, 0.06 mmol, 94 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

Ejemplo 8: Síntesis de 5-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 67)

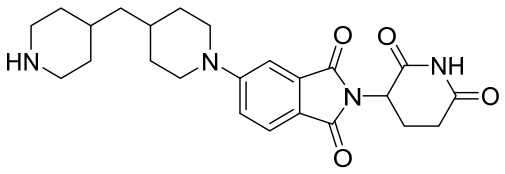
Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1.81 mmol, 1.0 eq) y 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (613 mg, 2.17 mmol, 1.2 eq) en DMSO (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (5.43 mmol, 946 μl, 3.0 eq) en una porción a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró al vacío. El producto crudo se

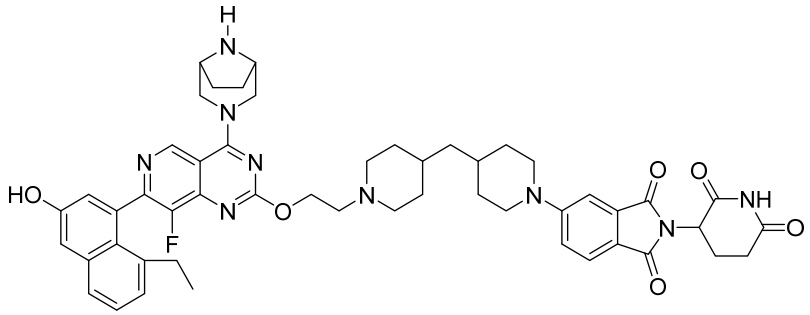
purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~41 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 0.541 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 539.3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona



A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (93 mg, 0.173 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 432 µl, 10.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0.147 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 439.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 5-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 67)

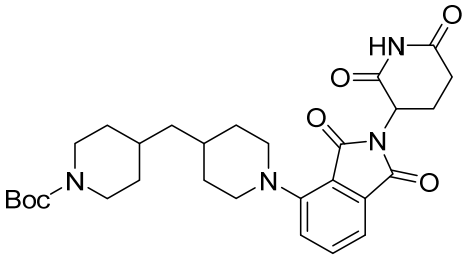


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona a partir de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (column: Xtimate C18 100*30 mm*10 µm; fase móvil: [5-50 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las

fracciones puras se combinaron, después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (32.1 mg, 0.035 mmol, 79 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

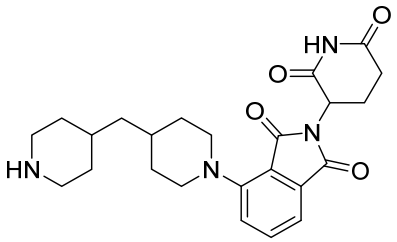
Ejemplo 9: Síntesis de 4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 66)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1, 3-diona (400 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) y 4-(4-piperidilmetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1.59 mmol, 1.1 eq) en DMSO (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (4.34 mmol, 757 µl, 3.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), después se lavó con agua (20 ml x 9), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~29 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 0.789 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 483.3 [M-C_4H_8+H]$^+$.

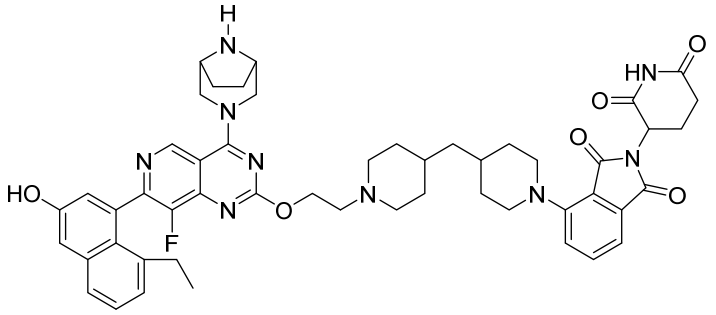
Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona



A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.371 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 928 µl, 10.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el

compuesto del título (139 mg, 285 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 439.3 $[M+H]^+$.

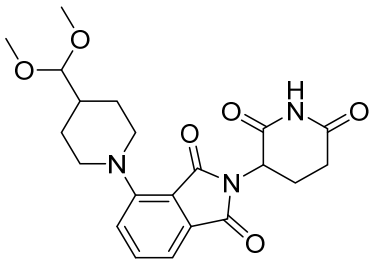
Etapa 3: Preparación de 4-[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 66)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona a partir de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30 mm*10 μm; fase móvil: [10-50 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron, después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (21.2 mg, 0.022 mmol, 57 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

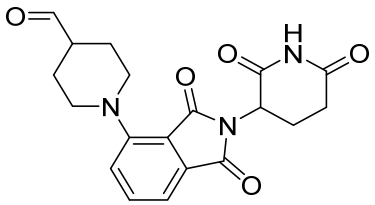
Ejemplo 10: Síntesis de 4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 57)

Etapa 1: Preparación de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona



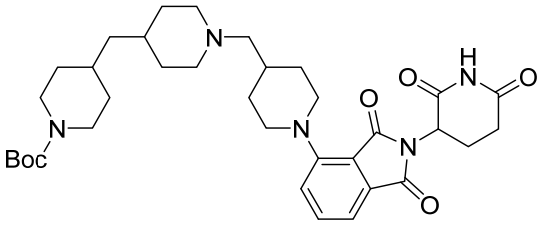
A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (800 mg, 2.90 mmol, 1.0 *eq*) en dimetilsulfóxido (8 ml) se le añadió 4-(dimetoximetil)piperidina (553 mg, 3.48 mmol, 1.2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml × 3) y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (929 mg, 2.10 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 416.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.40 (s, 6H). 2.93-2.72 (m, 4H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 4H).

Etapa 2: Preparación de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído



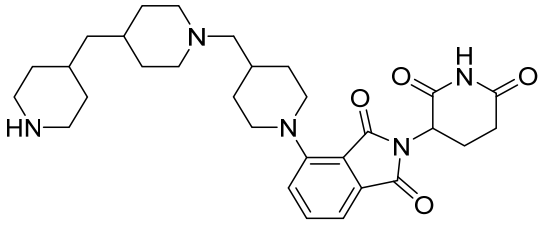
A una solución de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (460 mg, 1.11 mmol, 1.0 *eq*) en tetrahidrofurano (9 ml) se le añadió ácido clorhídrico (1 M, 8.30 ml, 7.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, después se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (398 mg, 0.98 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 370.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.21 (s, 2H). 2.94-2.73 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.58 (s, 2H).

Etapa 3: Preparación de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (398 mg, 1.08 mmol, 1 eq) y 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg, 1.08 mmol, 1 eq) en isopropanol (3 ml) y diclorometano (3 ml) se le añadieron ácido acético (259 mg, 4.31 mmol, 0.25 ml, 4 eq) y 2-metilpiridina borano (461 mg, 4.31 mmol, 4 eq) en una porción a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 6 mediante la adición de trietilamina, después se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente: 0~100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (541 mg, 0.77 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 636.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 7H), 2.47 (s, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.72-1.49 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona



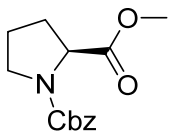
A una solución de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.20 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (466 mg, 4.09 mmol, 0.3 ml, 20 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (328 mg, crudo, TFA) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 536.3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (Compuesto 57)

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona a partir de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [3-43 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) seguido de HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [3-33 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (49.1 mg, 0.05 mmol, 48 % de rendimiento, 27 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

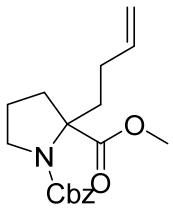
Ejemplo 11: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 63)

Etapa 1: Preparación de (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo



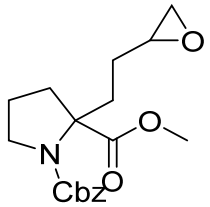
A una solución de clorhidrato de (2S)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (40.0 g, 242 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (500 ml) se le añadió TEA (56.2 g, 556 mmol, 2.3 *eq*) y CbzCl (53.6 g, 314 mmol, 1.3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~10 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (60.6 g, 230 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 264.0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-but-3-enilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo



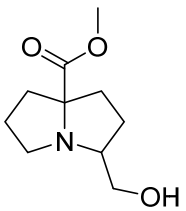
A una solución agitada de (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo (27.5 g, 104 mmol, 1 *eq*) en THF (300 ml) a -78 °C se le añadió LiHMDS (1 M, 125 ml, 1.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 0.5 horas. Después se le añadió 4-bromobut-1-eno (28.2 g, 209 mmol, 2 *eq*) a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. Se realizaron dos lotes. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~8 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (44.9 g, 141 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 318.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 2-[2-(oxiran-2-il)etil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo



A una solución de 2-but-3-enilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo (44.9 g, 141 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (600 ml) se le añadió m-CPBA (33.6 g, 156 mmol, 80 % de pureza, 1.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con $NaHSO_3$ acuoso saturado (300 ml), $NaHCO_3$ (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~15 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (37.5 g, 112 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 334.2 $[M+H]^+$.

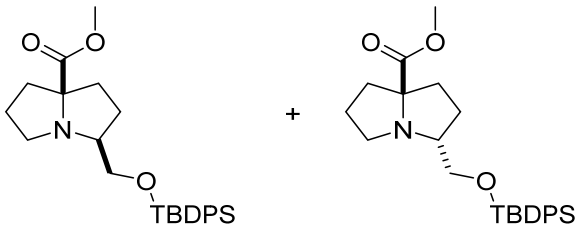
Etapa 4: Preparación de 3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo



A una solución de 2-[2-(oxiran-2-il)etil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil 2-metilo (37.5 g, 112 mmol, 1 *eq*) en CH_3OH (400 ml) se le añadió Pd/C (3.0 g, 10 % de pureza) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de H_2 (15 psi) (se desgasificó al vacío y se purgó con

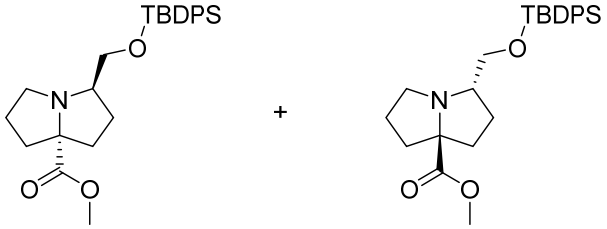
H_2 varias veces) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (22.4 g, 112 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5: Preparación de (3S,7aR)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo y (3R,7aR)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo



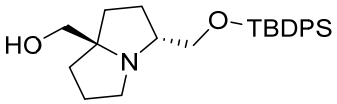
A una solución de 3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo (22.4 g, 112 mmol, 1 *eq*) e imidazol (9.95 g, 146 mmol, 1.3 *eq*) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió TBDPSCl (37.1 g, 135 mmol, 1.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~10 % de THF en éter de petróleo). El (3S,7aR)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (24.3 g, 39.7 mmol, 35 % de rendimiento) se eluyó primero y se aisló como un aceite incoloro (LC/MS (ESI) *m/z*: 438.2 $[M+H]^+$), después se eluyó y se aisló (3R,7aR)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (20.8 g, 43.0 mmol, 38 % de rendimiento) como un aceite incoloro (LC/MS (ESI) *m/z*: 438.3 $[M+H]^+$).

Etapa 6: Preparación de (3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo y (3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo



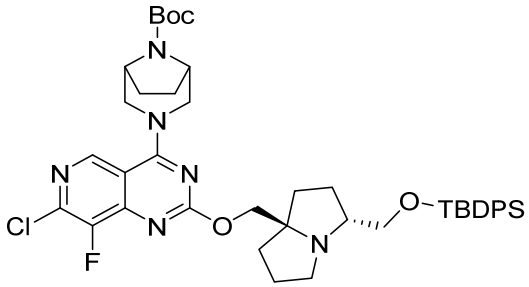
Se separó (3R,7aR)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (20.8 g, 47.5 mmol, 1 *eq*) mediante SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm*50 mm, 10 μm); fase móvil: [NH_4OH al 0.1 % EtOH]; B%: 25 %, régimen de flujo: 140 ml/min) para proporcionar el primer enantiómero eluido (3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo (9.78 g, 22.35 mmol, 47 % de rendimiento) como un aceite incoloro (LC/MS (ESI) *m/z*: 438.2 $[M+H]^+$), y el enantiómero eluido posteriormente (3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizina-8-carboxilato de metilo (8.81 g, 20.1 mmol, 42.36 % de rendimiento) como un aceite incoloro (LC/MS (ESI) *m/z*: 438.3 $[M+H]^+$).

Etapa 7: Preparación de [(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol



A una solución de (3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo (2.69 g, 6.15 mmol, 1 *eq*) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió $LiAlH_4$ (280 mg, 7.38 mmol, 1.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de agua (300 μl), NaOH ac. al 15 % (300 μl) y agua (900 μl), después se diluyó con EtOAc (30 ml). La suspensión resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~10 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (2.07 g, 5.05 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 410.1 $[M+H]^+$.

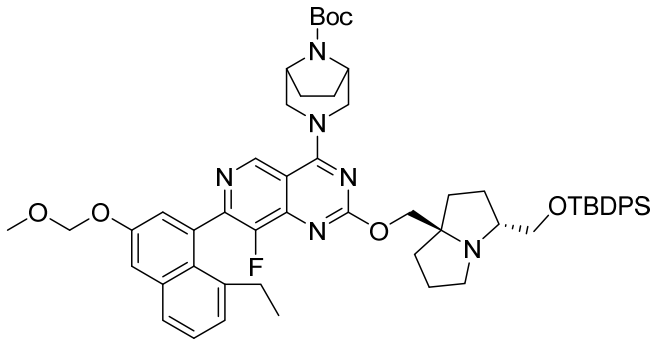
Etapa 8: Preparación de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de [(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (1.00 g, 2.44 mmol, 1 *eq*) y 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-

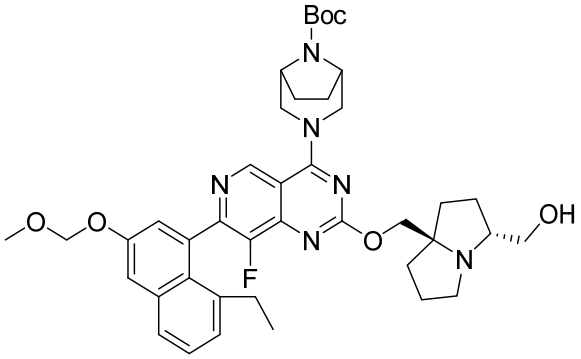
diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.05 g, 2.44 mmol, 1 *eq*) en dioxano (30 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (954 mg, 2.93 mmol, 1.2 *eq*) y DABCO (109 mg, 0.976 mmol, 0.4 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~20 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1.16 g, 1.13 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 801.2 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



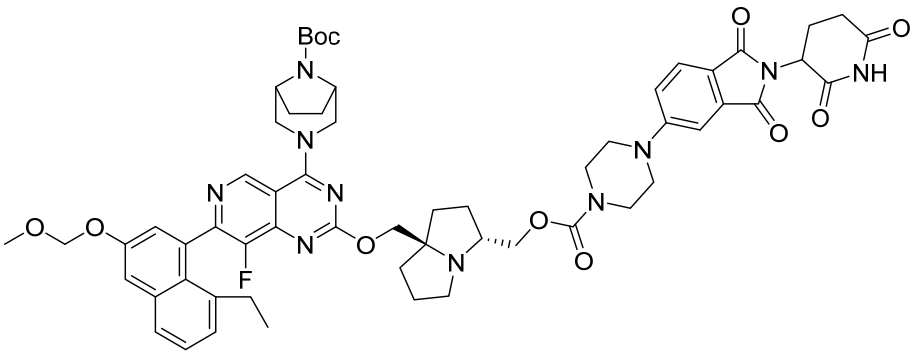
A una solución de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 0.998 mmol, 1 *eq*) y 2-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (376 mg, 1.10 mmol, 1.1 *eq*) en dioxano (20 ml) se le añadió CataCXium® A Pd G3 (145 mg, 0.199 mmol, 0.2 *eq*) y K_2CO_3 (2.2 M, 2.04 ml, 4.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N_2 (se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 varias veces) durante 12 horas. La mezcla de reacción se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~30 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (695 mg, 0.446 mmol, 63 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 981.3 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.192 mmol, 63 % de pureza, 1 *eq*) en THF (3 ml) se le añadió TBAF (1 M, 458.59 µl, 1.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice ácido, EtOAc) para dar el compuesto del título (201 mg, 0.271 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 743.1 $[M+H]^+$.

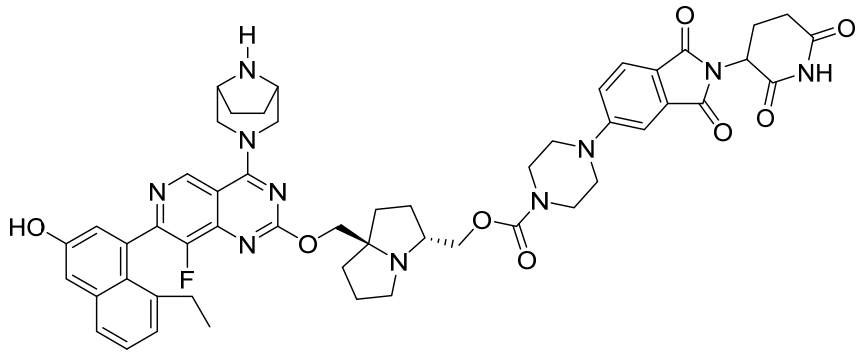
Etapa 11: Preparación de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0.081 mmol, 1 *eq*) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (65 mg, 0.65 mmol, 8 *eq*), DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.1 *eq*), y carbonocloridato de (4-nitrofenilo) (33 mg, 0.16 mmol, 2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25

°C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. Después se le añadió 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolin-1,3-diona (40.55 mg, 88.84 μmol, 1.1 *eq*, TFA), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (77 mg, 0.069 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1111.3 $[M+H]^+$.

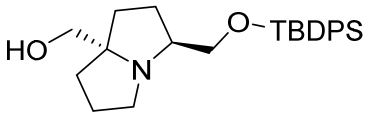
Etapa 12: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 63)



Una solución de 3-[2-[[(3R,8R)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (77 mg, 0.069 mmol, 1 *eq*) en HCOOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [0–40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar el compuesto del título (25.0 mg, 0.025 mmol, 36 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

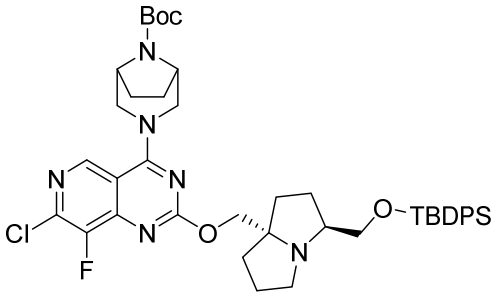
Ejemplo 12: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 62)

Etapa 1: Preparación de [(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol



A una solución de (3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo (1.57 g, 3.59 mmol, 1 *eq*) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió $LiAlH_4$ (163 mg, 4.30 mmol, 1.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de agua (200 µl), NaOH ac. al 15 % (200 µl) y agua (600 µl), después se diluyó con EtOAc (30 ml). La suspensión resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~10 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (911 mg, 2.22 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 410.3 $[M+H]^+$.

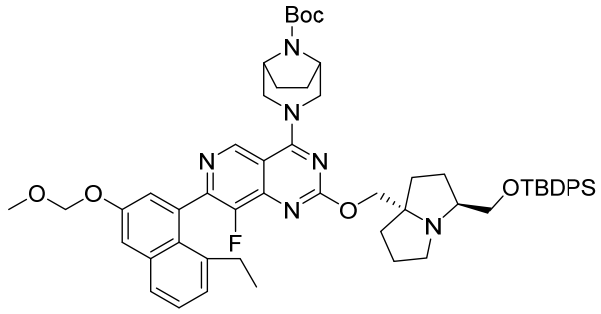
Etapa 2: Preparación de 3-[2-[[(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de [(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (911 mg, 2.22 mmol, 1 *eq*) y 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (951 mg, 2.22 mmol, 1 *eq*) en dioxano (30 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (868 mg, 2.66 mmol, 1.2 *eq*) y DABCO (75 mg, 0.67 mmol, 0.3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. Se le añadió DABCO adicional (25 mg, 0.22 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (35-65 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico al 0.225 %)). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar el compuesto del

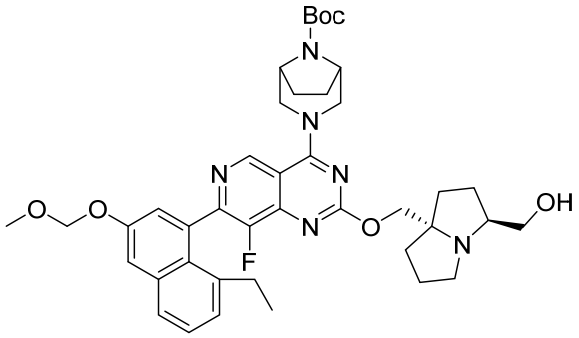
título (794 mg, 0.991 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 801.2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[[(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



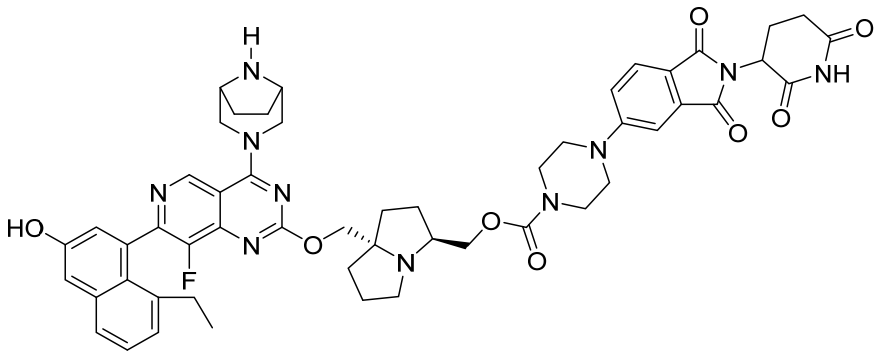
A una solución de 3-[2-[[(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0.125 mmol, 1 *eq*) y 2-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (51 mg, 0.15 mmol, 1.2 *eq*) en dioxano (2.5 ml) se le añadieron K_3PO_4 (1.5 M, 125 µl, 1.5 *eq*) y CataCXium® A Pd G3 (18 mg, 0.025 mmol, 0.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de N_2 (se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 varias veces) durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente: 0~20 % de THF en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (162 mg, 0.165 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 981.3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[[(3S,8S)-3-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (162 mg, 0.165 mmol, 1 *eq*) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (1 M, 0.248 ml, 1.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice ácido, EtOAc) para dar el compuesto del título (59 mg, 0.079 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 743.1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 62)

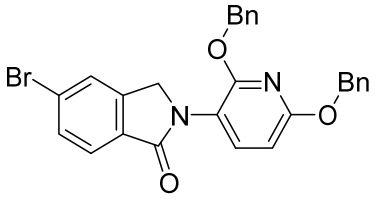


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-

3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [0-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar el compuesto del título (36.5 mg, 0.036 mmol, 56 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

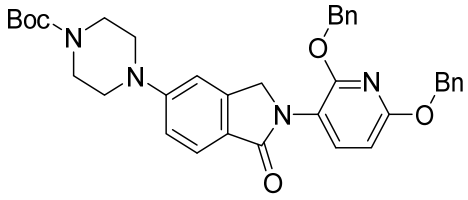
Ejemplo 13: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3*R*,8*R*)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 59)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona



A una mezcla de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (2 g, 6.53 mmol, 1.0 *eq*) y 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (2.01 g, 6.53 mmol, 1.0 *eq*) en DMA (20 ml) se le añadió diisopropiletilamina (3.41 ml, 19.58 mmol, 3.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió, después se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml x 3), salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0–15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 2.44 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 502.9 $[M+H]^+$.

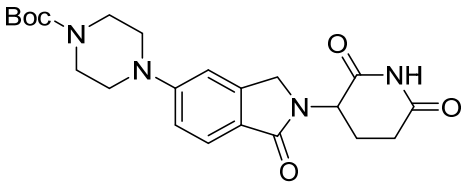
Etapa 2: Preparación de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona (1.3 g, 2.44 mmol, 94 % de pureza, 1.0 *eq*) en dioxano (20 ml) se le añadieron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (680.93 mg, 3.66 mmol,

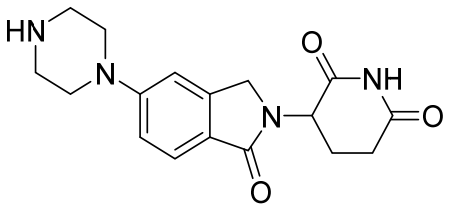
1.5 *eq*), Cs_2CO_3 (2.38 g, 7.31 mmol, 3.0 *eq*), y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (191.77 mg, 243.73 µmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0.8 g, 1.13 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 607.2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1.13 mmol, 86 % de pureza, 1.0 *eq*) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd/C (0.1 g, 1.13 mmol, 10 % de pureza, 1.0 *eq*) bajo una atmósfera de Ar, y la suspensión resultante se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (15 psi) a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió con EtOAc (20 ml). Se añadió Pd/C (0.2 g, 1.13 mmol, 10 % de pureza, 1.0 *eq*) bajo una atmósfera de Ar, y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (15 psi) a 50 °C durante 15 horas. La mezcla se filtró y la torta se lavó con CH_2Cl_2/CH_3OH 10:1 (50 ml). El solvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (380 mg, crudo) como un sólido púrpura. LC/MS (ESI) *m/z*: 429.0 $[M+H]^+$.

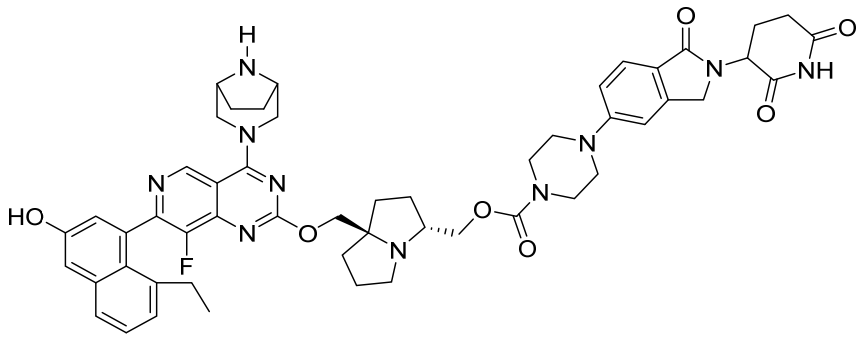
Etapa 4: Preparación de 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 140.03 µmol, 1.0 *eq*) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13.51 mmol, 96.45 *eq*), y la mezcla

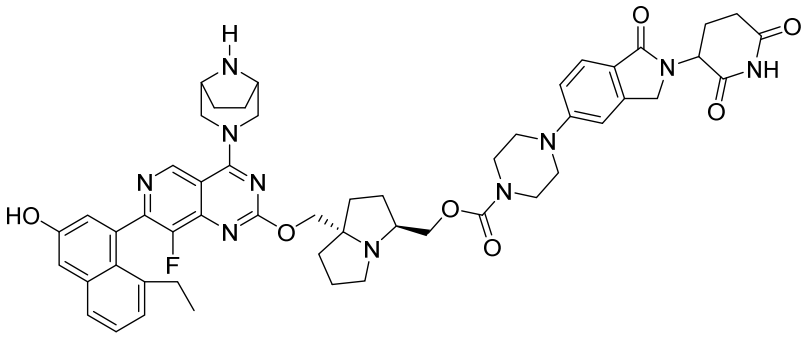
de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (123.89 mg, crudo, sal de TFA) como un aceite negro marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 329.1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3*R*,8*R*)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 59)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3*R*,8*R*)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [2-42 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida, después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (32.0 mg, 31.65 μmol, 20 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanquecino.

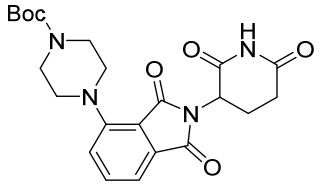
Ejemplo 14: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3*S*,8*S*)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 58)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3*S*,8*S*)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [2-42 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida, después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (31.6 mg, 32.43 μmol, 24 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 15: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 65)

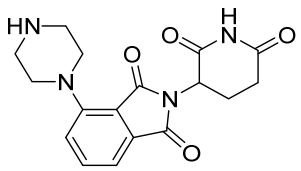
Etapa 1: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1.81 mmol, 1.0 *eq*) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, 2.17 mmol, 1.2 *eq*) en DMSO (8 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0.946 ml, 5.43 mmol, *d* = 0.742 g/ml, 3.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml), y la fase acuosa se extrajo

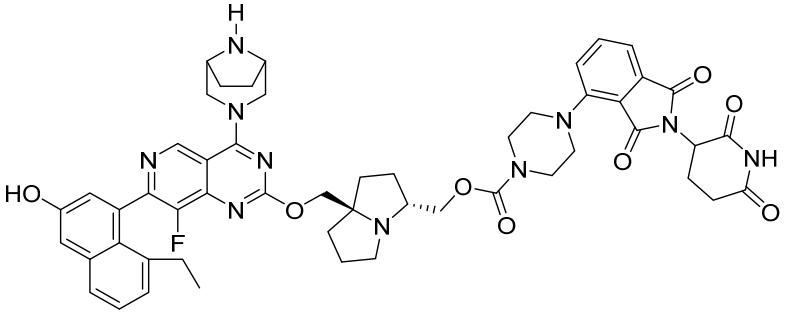
con diclorometano (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~2 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 1.10 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 386.9 $[M-55]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.31 – 3.17 (m, 4H), 2.88 – 2.62 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.44 – 1.38 (m, 9H).

Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona



A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.10 mmol, 1.0 *eq*) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadió TFA (6.0 ml, 81.04 mmol, *d* = 1.54 g/ml, 59.8 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (620 mg, crudo, TFA) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 343.1 $[M+H]^+$.

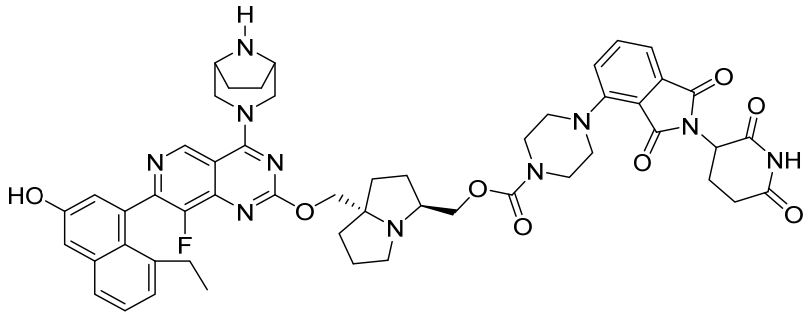
Etapa 3: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 65)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-

[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (Condición: [2-42 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]; columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; régimen de flujo: 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (36.3 mg, 0.037 mmol, 49 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

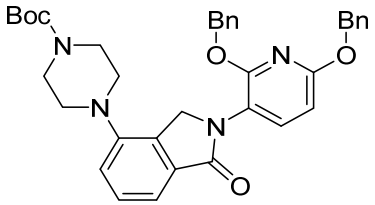
Ejemplo 16: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 64)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (Condición: [2-42 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]; columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; régimen de flujo: 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (31.0 mg, 0.031 mmol, 47 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

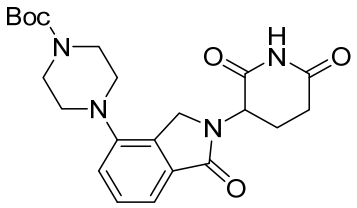
Ejemplo 17: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 61)

Etapa 1: Preparación de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



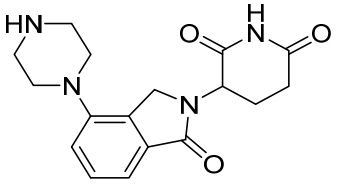
A una solución de 4-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona (500 mg, 0.997 mmol, 1.0 *eq*) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (279 mg, 1.50 mmol, 1.5 *eq*) en dioxano (6 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (975 mg, 2.99 mmol, 3.0 *eq*) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (78 mg, 0.100 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 0.642 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 607.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



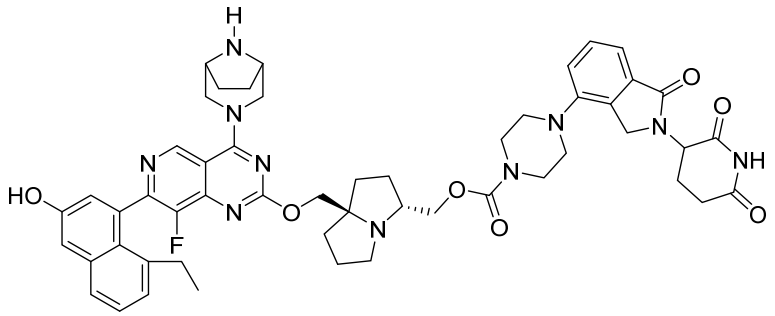
A una solución de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0.642 mmol, 1.0 *eq*) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd/C (200 mg, 10 % de pureza), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de H_2 (15 psi). La reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 429.1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.700 mmol, 1.0 *eq*) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió TFA (3.0 ml, 40.52 mmol, *d* = 1.54 g/ml, 57.9 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.5 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (310 mg, crudo, TFA) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 329.0 $[M+H]^+$.

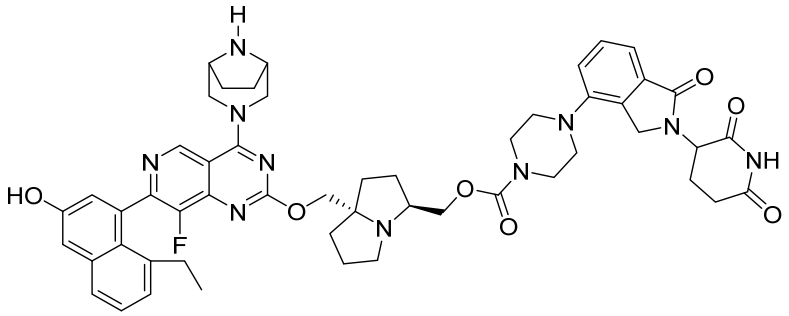
Etapa 4: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 61)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona,

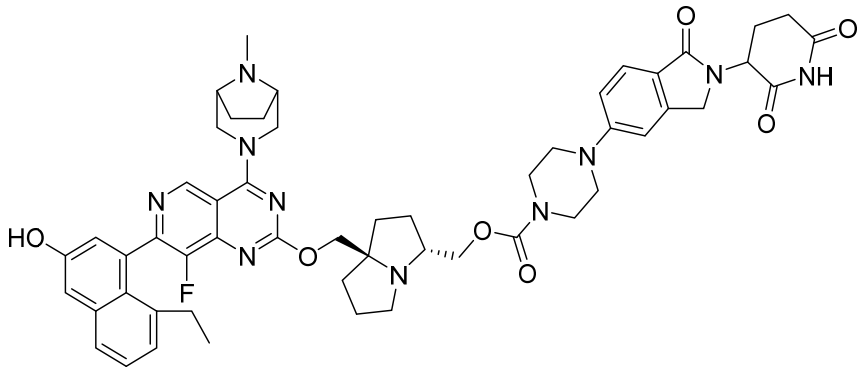
se purificó mediante HPLC preparativa (5-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico); tiempo de gradiente: 25 min; columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; régimen de flujo: 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (28.3 mg, 29.14 μmol, 38 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

Ejemplo 18: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 60)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (5-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico); tiempo de gradiente: 25 min; columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; régimen de flujo: 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (22.9 mg, 0.024 mmol, 33 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

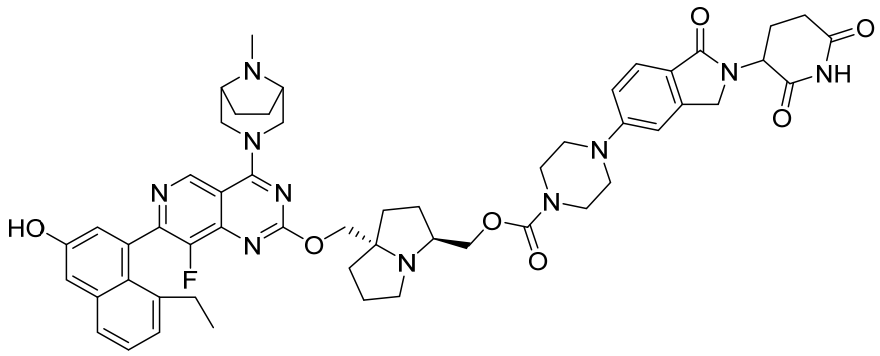
Ejemplo 19: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 48)



A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (85.0 mg, 0.086 mmol, 1.0 *eq*, HCl) en CH_2Cl_2 (2 ml) y CH_3OH (2 ml) se le añadió formaldehído (0.429 mmol, 32.0 μL, 37 % de

pureza, 5.0 *eq*) y 2-metilpiridina borano (14.0 mg, 0.129 mmol, 1.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; fase móvil: [5-35 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). La fracción pura se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (17.9 mg, 0.017 mmol, 20 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

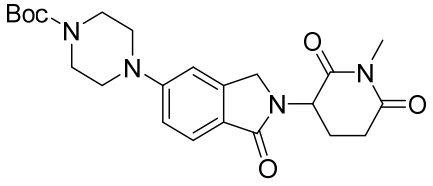
Ejemplo 20: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 47)



Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo, y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μm; fase móvil: [5-35 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). La fracción pura se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (40.5 mg, 0.040 mmol, 29 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

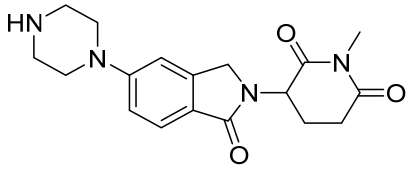
Ejemplo 21: Síntesis de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 53)

Etapa 1: Preparación de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



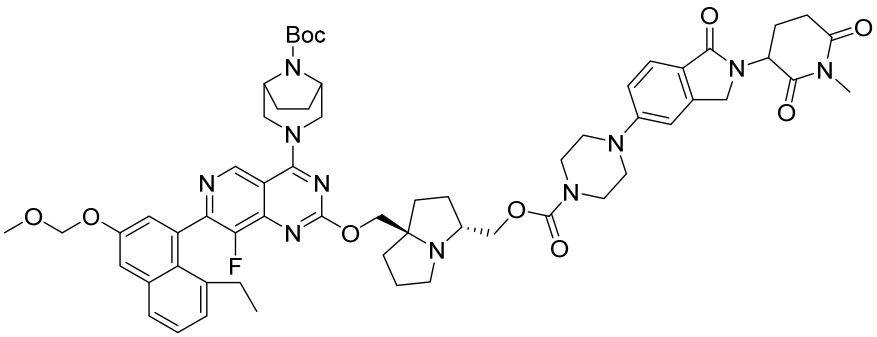
A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1.00 mmol, 1.0 *eq*) en DMA (5 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (654.0 mg, 2.01 mmol, 2.0 *eq*) y CH_3I (2.01 mmol, 125 µl, 2.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (15 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (420 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 443.1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 1-metil-3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 949.14 µmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió HCl/dioxano (5 ml, 4 M), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se le añadió éter de petróleo (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (350 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 343.0 $[M+H]^+$.

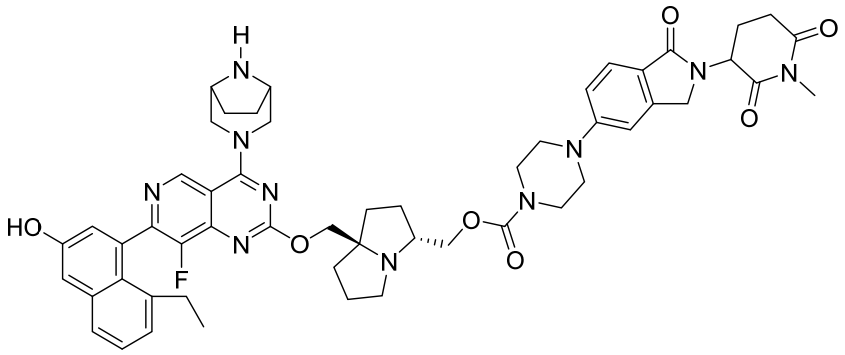
Etapa 3: Preparación de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-[[4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0.1 mmol, 1.0 *eq*) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (1.08 mmol, 150 µl, 10 *eq*), DMAP (1.0 mg, 0.001 mmol, 0.1 *eq*), y

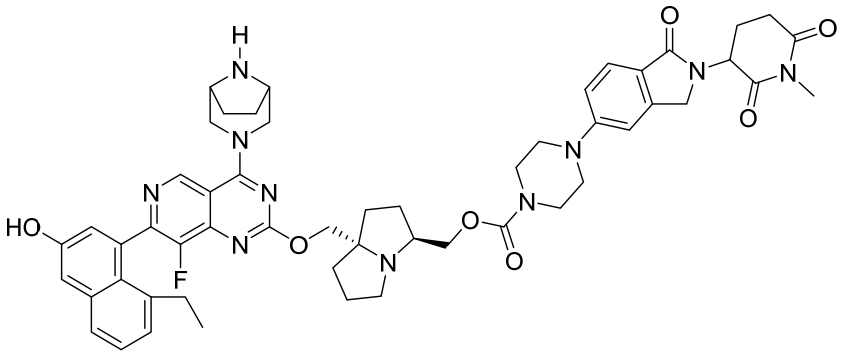
carbonocloridato de (4-nitrofenilo) (37.0 mg, 0.183 mmol, 1.7 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 horas. Después se le añadió 1-metil-3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (45.0 mg, 0.118 mmol, 1.1 *eq*, HCl), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0.056 μmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1111.4 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 53)



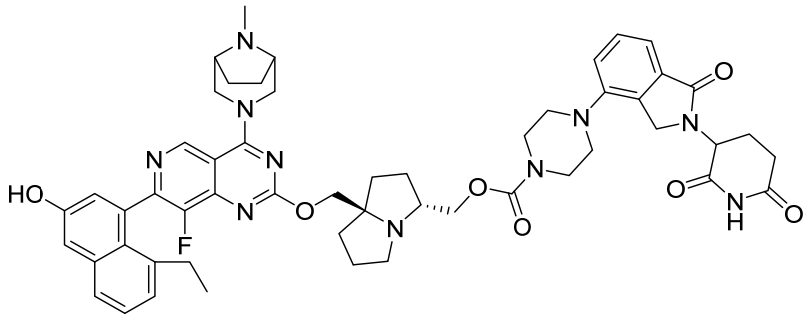
Una mezcla de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-[[4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.09 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (2 ml) y HCl 4 M/dioxano (2 ml) se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se le añadió éter de petróleo (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. El precipitado resultante se recolectó y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm * 3 μm; fase móvil: [5-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (29.7 mg, 28.79 μmol, 32 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

Ejemplo 22: Síntesis de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 50)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 53) a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm * 3 μm; fase móvil: [5-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se liofilizaron al compuesto del título (30.2 mg, 0.029 mmol, 32 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

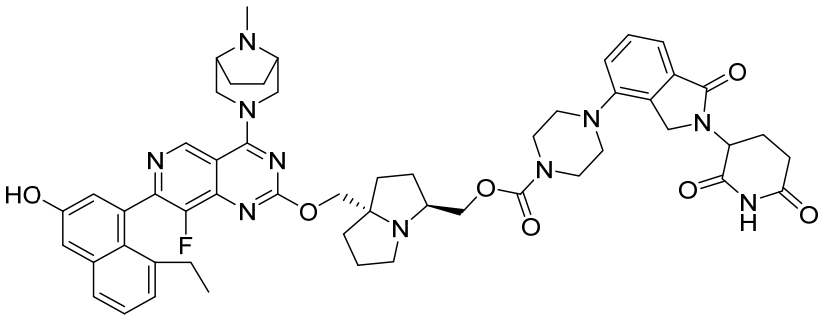
Ejemplo 23: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 51)



Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo,

y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [5-35 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) para dar el compuesto del título (22.2 mg, 0.021 mmol, 35 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

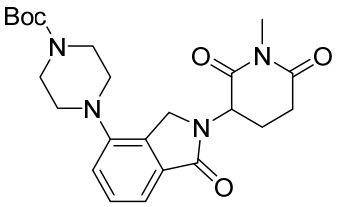
Ejemplo 24: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 49)



Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-4-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo a partir de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo, se purificaron mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; gradiente: 5 %-35 % de CH_3CN en agua (NH_4HCO_3); tiempo de gradiente: 25 min; tiempo de retención: 4 min; régimen de flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (58.3 mg, 0.059 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

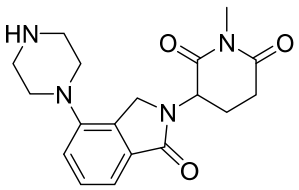
Ejemplo 25: Síntesis de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 54)

Etapa 1: Preparación de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



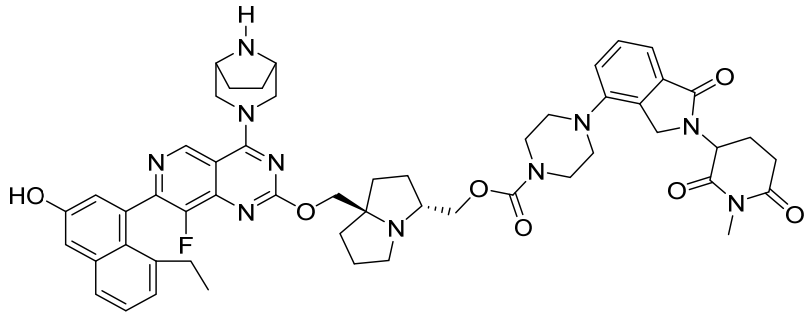
A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.934 mmol, 1.0 *eq*) en DMF (8 ml) a 0 °C se le añadieron Cs_2CO_3 (608 mg, 1.87 mmol, 2.0 *eq*) y CH_3I (0.116 ml, 1.87 mmol, *d* = 2.28 g/ml, 2.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (490 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 387.2 $[M-55]^+$.

Etapa 2: Preparación de 1-metil-3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



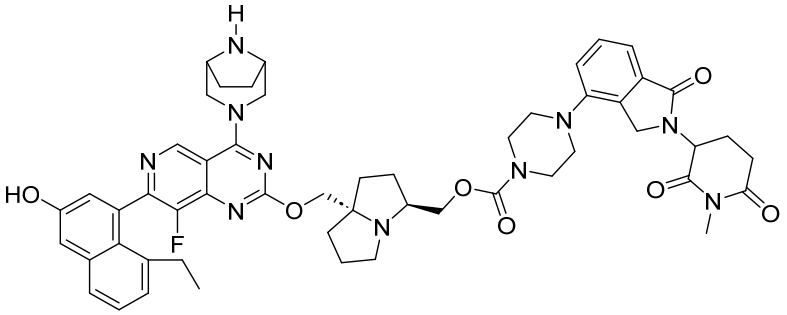
A una solución de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.113 mmol, 1 *eq*) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl/EtOAc 4 M (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40 mg, 0.106 mmol, 93 % de rendimiento, sal de HCl) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 343.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 54)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 53) a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3R,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 1-metil-3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30 mm*3 μm; fase móvil: [5-40 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]). Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para dar el compuesto del título (30.8 mg, 0.030 mmol, 46 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

Ejemplo 26: Síntesis de 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(3S,8S)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 52)

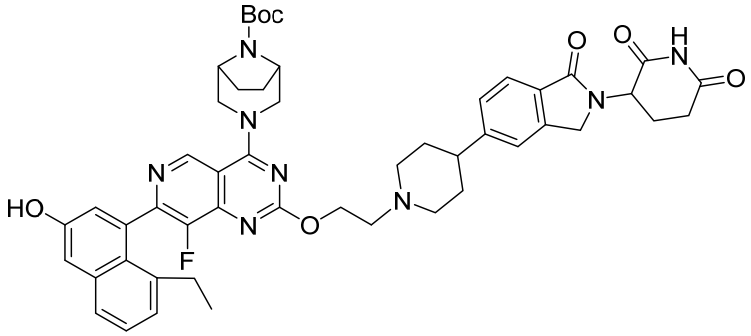


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(1-metil-2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(3R,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metilo (Compuesto 53) a partir de 3-[7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-

8-fluoro-2-[[(3S,8S)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo y 1-metil-3-(1-oxo-4-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, y se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 5~45 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico); tiempo de gradiente: 28 min; tiempo de retención: 3 min; régimen de flujo: 25 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17.0 mg, 17.46 μmol, 28 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco.

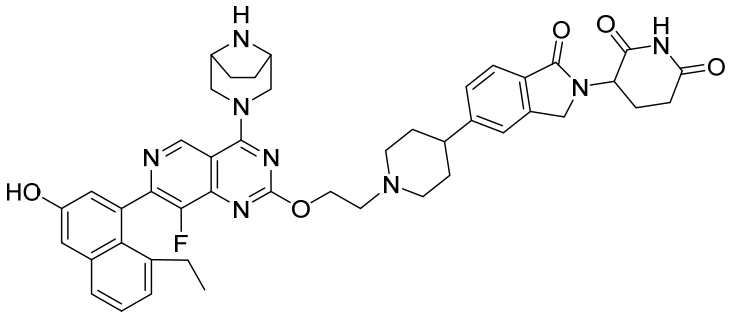
Ejemplo 27: Síntesis de 3-[6-(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 36)

Etapa 1: Preparación de 3-(2-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)etoxi)-7-(8-etil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (51 μmol) en diclorometano (1 ml) y alcohol isopropílico (0.1 ml) se le añadió 3-(1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (54 μmol), complejo de 2-metilpiridina borano (255 μmol) y ácido acético (204 μmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano : metanol = 10:1) para proporcionar el producto.

Etapa 2: Preparación de 3-[6-(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 36)

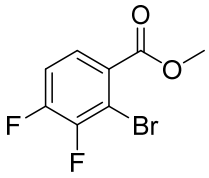


A una solución de 3-[2-[2-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (44 µmol) en hexafluoroisopropanol (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.2 ml) y se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 150x25mmx5µm; A: agua con FA al 0.225 % v/v, B: acetonitrilo; B %: 20-60; 25 min) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título.

Los compuestos 1-8, 10-22, 25-27, 31-34 y 37-40 se prepararon mediante el uso de un procedimiento análogo al procedimiento usado para preparar el compuesto 36.

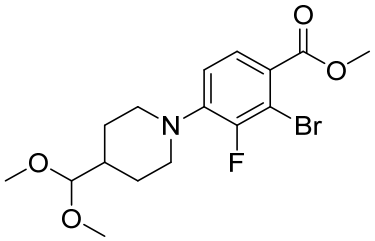
Ejemplo 28: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 69)

Etapa 1: Preparación de 2-bromo-3,4-difluorobenzoato de metilo



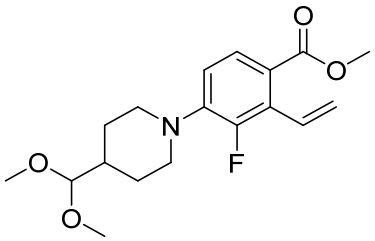
A una solución de ácido 2-bromo-3,4-difluoro-benzoico (200 g, 843.8 mmol, 1 *eq*) en metanol (1.5 l) a 0 °C se le añadió dicloruro de tionilo (200.8 g, 1.69 mol, 122.4 ml, 2 *eq*) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (208 g, 98 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (ddd, J = 2.0, 5.4, 8.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2-bromo-4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de metilo



A una solución de 2-bromo-3,4-difluoro-benzoato de metilo (208 g, 828.60 mmol, 1 *eq*) en dimetilsulfóxido (1500 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (321.3 g, 2.49 mol, 433.0 ml, 3 *eq*) y 4-(dimetoximetil)piridina (138.5 g, 870.03 mmol, 1.05 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua (1 l), y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 1–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (244 g, 75 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 390.0, 392.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dd, J = 1.0, 8.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H), 2.74 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 3H), 1.50 (br dd, J = 3.4, 11.8 Hz, 2H).

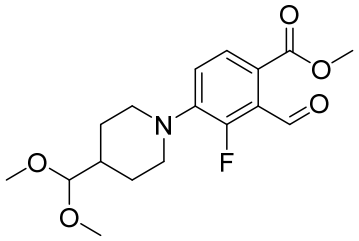
Etapa 3: Preparación de 4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluoro-2-vinilbenzoato de metilo



A una solución de 2-bromo-4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de metilo (170 g, 435.63 mmol, 1 *eq*) y viniltrifluoroborato de potasio (175.06 g, 1.31 mol, 3 *eq*) en dioxano (1.3 l) y agua (250 ml) se le añadió bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (17.8 g, 21.78 mmol, 0.05 *eq*) y carbonato de sodio (115.4 g, 1.09 mol, 2.5 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después se añadió agua (1 l) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1-25 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (123 g, 83 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 338.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.8, 17.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.46 (m, 2H), 4.11 (d, J = 7.2

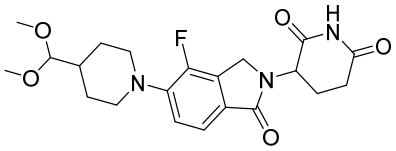
Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 2.71 (dt, *J* = 1.8, 12.0 Hz, 2H), 1.86 (br dd, *J* = 1.6, 13.0 Hz, 3H), 1.53 (br dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparación de 4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluoro-2-formilbenzoato de metilo



A una solución de 4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluoro-2-vinilbenzoato de metilo (50 g, 148.20 mmol, 1 *eq*) en dioxano (450 ml) y agua (150 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (31.8 g, 296.40 mmol, 34.5 ml, 2 *eq*), osmiato de potasio(VI) dihidratado (1.1 g, 2.96 mmol, 0.02 *eq*), y peryodato de sodio (126.79 g, 592.79 mmol, 32.85 ml, 4 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después se añadió agua (300 ml) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y el extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (36 g, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 6H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.51 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H).

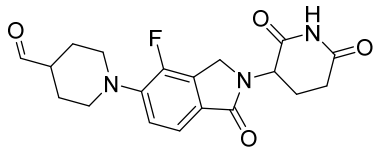
Etapa 5: Preparación de 3-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-aminopiperidin-2,6-diona (20.4 g, 123.76 mmol, 1.2 *eq*, clorhidrato) en metanol (350 ml) se le añadió acetato de sodio (25.4 g, 309.41 mmol, 3 *eq*) seguido de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-fluoro-2-formil-benzoato de metilo (35 g, 103.14 mmol, 1 *eq*) y cianoborohidruro de sodio (13.0 g, 206.27 mmol, 2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta se lavó con metanol (2 x 20 ml). La torta se trituró dos veces con agua (600 ml) a 20 ºC durante 30 minutos. El material resultante se recolectó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 g, 85 %) como un sólido púrpura. LC/MS (ESI) *m/z*: 420.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m,

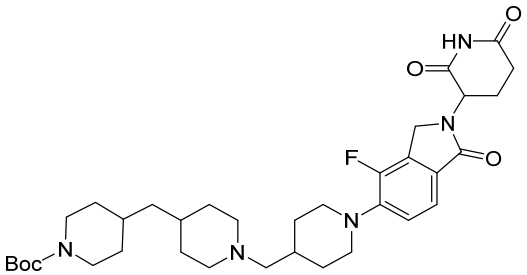
1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.49 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.74 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.61 (br s, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.74 (br d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.40 (br d, *J* = 10.2 Hz, 2H).

Etapa 6: Preparación de 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbaldehído



A una solución de 3-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (37 g, 88.21 mmol, 1 *eq*) en acetona (350 ml) y agua (35 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (3.0 g, 17.64 mmol, 0.2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetona (3 x 30 ml). El material resultante se recolectó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (29 g, 88 %) como un blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 374.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (br dd, *J* = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.66 (br d, *J* = 10.0 Hz, 2H).

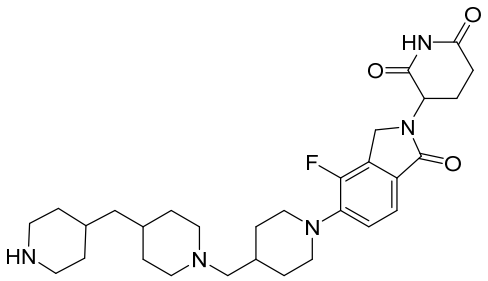
Etapa 7: Preparación de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4- fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbaldehído (1.0 g, 2.68 mmol, 1 *eq*) y 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.69 g, 3.21 mmol, 1.2 *eq*, acetato) en diclorometano (10 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) a 25 °C se le añadió diisopropiletilamina (346 mg, 2.68 mmol, 0.4 ml, 1.0 *eq*), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.70 g, 8.03 mmol, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio

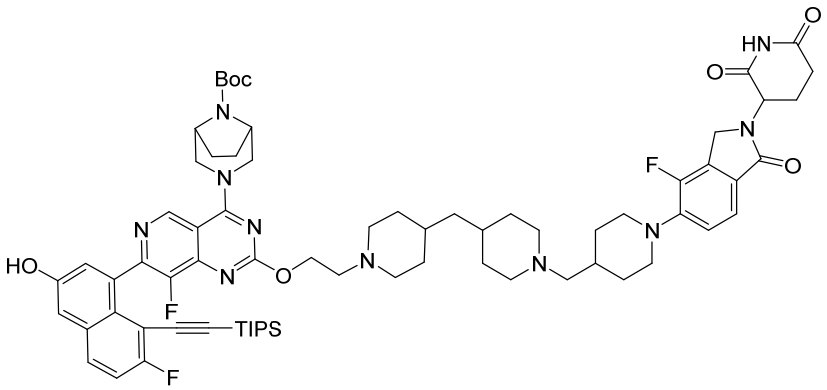
anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol =5/1) al compuesto del título (1.3 g, 2.03 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 640.3 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4- fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (570 mg, 0.89 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.08 g, 27.01 mmol, 2 ml, 30.32 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (580 mg, crudo, trifluoroacetato) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 540.5 $[M+H]^+$.

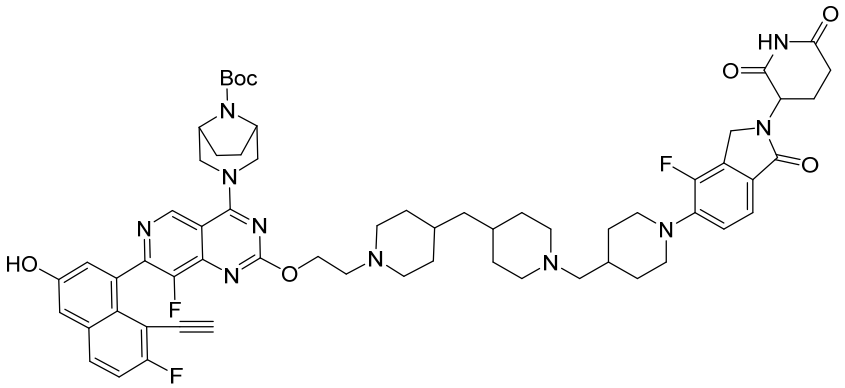
Etapa 9: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (578 mg, 0.88 mmol, 1.49 *eq*, trifluoroacetato) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (230 mg, 1.78 mmol,

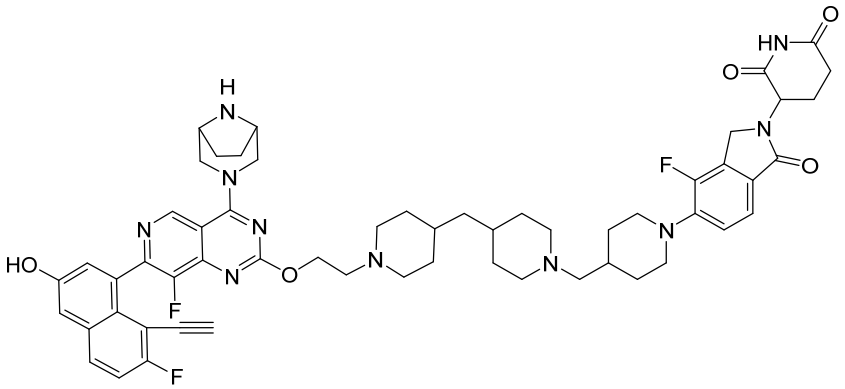
0.3 ml, 3 *eq*) seguido de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 593.72 umol, 1 *eq*), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (377 mg, 1.78 mmol, 3 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/CH_3OH = 20/1 a 6/1) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 0.36 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1281.9 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 0.35 mmol, 1 *eq*) en DMF (5 ml) a 25 °C se le añadió fluoruro de cesio (1.09 g, 7.18 mmol, 0.2 ml, 20 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/CH_3OH = 5/1) para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 0.14 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 563.6 $[M/2+H]^+$.

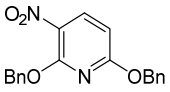
Etapa 11: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 69)



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (168 mg, 0.14 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (1.5 ml) se le añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 0.5 ml, 13.40 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (6 ml) y el pH se ajustó a 6. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 um; fase móvil: [6-36 % de CH_3CN en agua (ácido fórmico)]) para proporcionar el compuesto del título (91.0 mg, 0.08 mmol, 56 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

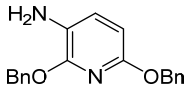
Ejemplo 29: Síntesis de 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona (Compuesto 193)

Etapa 1: Preparación de 2,6-bis(benciloxi)-3-nitropiridina



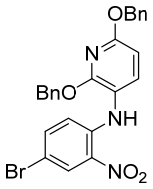
A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (25.0 g, 156 mmol) y fenilmetanol (40.6 ml, 390 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se le añadió carbonato de cesio (127.21 g, 390 mmol) en una porción bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo/éter metil terc-butílico (1:1, 500 ml) para proporcionar el compuesto del título (49 g, 93 %) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 2,6-bis(benciloxi)piridin-3-amina



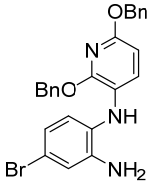
A una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-nitropiridina (95.0 g, 282 mmol) y cloruro de amonio (226.6 g, 4.2 mol) en isopropanol (950 ml) y agua (475 ml) se le añadió hierro (126.19 g, 2.26 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se filtró. El filtrado se vertió en agua helada (p/p = 1/1, 1000 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 1000 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 20 % de hexano/etanol durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (61 g, 70 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 307.2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina



A una solución de 2,6-bis(benciloxi)piridin-3-amina (5.0 g, 16 mmol) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (2.4 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1 M, 24.5 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se agitó a 25 °C durante 11 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó lentamente con solución saturada de cloruro de amonio para ajustar el pH a 8-9, después se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 100/1) para proporcionar el compuesto del título (9 g, crudo) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 508.1 $[M+H]^+$.

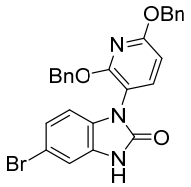
Etapa 4: Preparación de 4-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)benceno-1,2-diamina



A una solución de 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (8.0 g, 16 mmol) en etanol (100 ml) y agua (50 ml) se le añadieron hierro (4.41 g, 79 mmol) y solución acuosa saturada

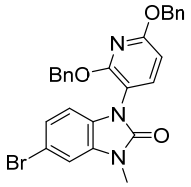
de cloruro de amonio (8.45 g, 128 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 después 10/1) para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 37 %) como un sólido marrón.

Etapa 5: Preparación de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-2-ona



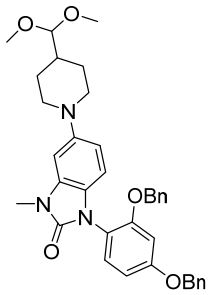
A una solución de 4-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)benceno-1,2-diamina (2.8 g, 6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (4.77 g, 29 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 94 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 504.1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona



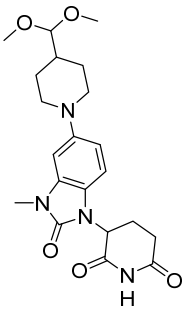
A una solución de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-2-ona (1.2 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (191 mg, 4.8 mmol, 60 %) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h. Después se le añadió yodometano (0.2 ml, 4 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 15.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 516.4 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-metil-bencimidazol-2-ona



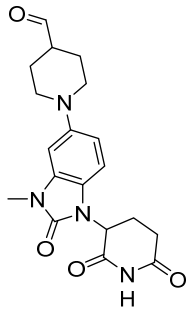
A una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (1 g, 2 mmol) y 4-(dimetoximetil) piperidina (308 mg, 1.9 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron XPhos Pd G2 (152 mg, 0.2 mmol) y carbonato de cesio (1.89 g, 5.8 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 después 1/2) para proporcionar el compuesto del título (760 mg, 66 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 595.4 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



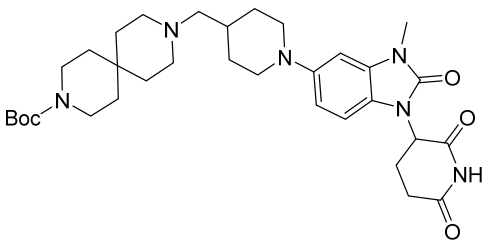
A una solución de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-metil-bencimidazol-2-ona (1.2 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 51 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 417.3 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído



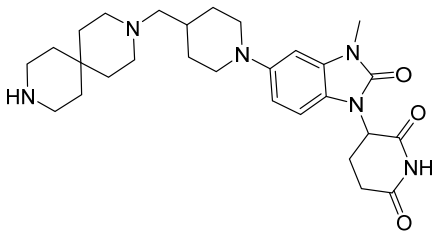
A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (430 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.1 ml, 1 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil *terc*-butílico (1/10, 60 ml) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 99 %) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 389.3 $[M+H_3O]^+$.

Etapa 10: Preparación de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



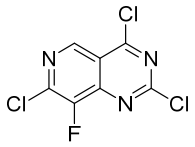
A una solución de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (250 mg, 0.7 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano- 3-carboxilato de *terc*-butilo (189 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (5 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadieron ácido acético (41 mg, 0.7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1.4 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 68 %) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 609.4 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



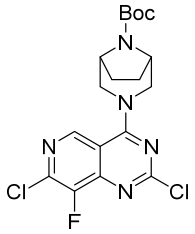
A una solución de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.0 ml, 40 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 50 ml) para proporcionar el compuesto del título (490 mg, crudo, sal de ditrifluoroacetato) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 509.3 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Preparación de 2,4,7-tricloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidina



A una mezcla de oxicloruro de fósforo (240 ml, 2.6 mol) en *N,N*-diisopropiletilamina (100 ml) se le añadió 7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diol (24.0 g, 111 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 después 3/1) para proporcionar el compuesto del título (14 g, 49 %) como un sólido amarillo.

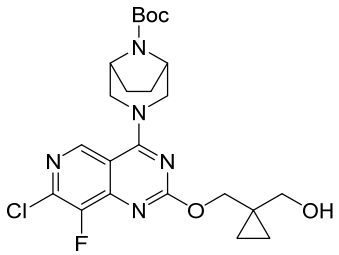
Etapa 13: Preparación de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2,4,7-tricloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidina (11 g, 43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (22.8 ml, 131 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a -60 °C se le añadió

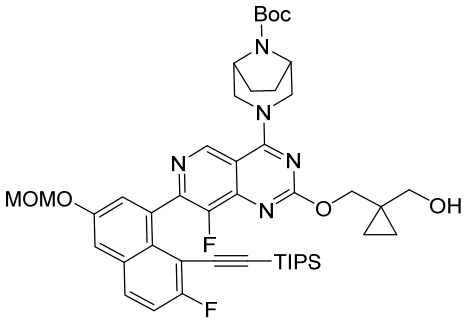
(1S,5R)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (8.32 g, 39 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (14 g, 81 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 428.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 4.65 – 4.35 (m, 4H), 3.90 – 3.55 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

Etapa 14: Preparación de 3-[7-cloro-8-fluoro-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi] pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



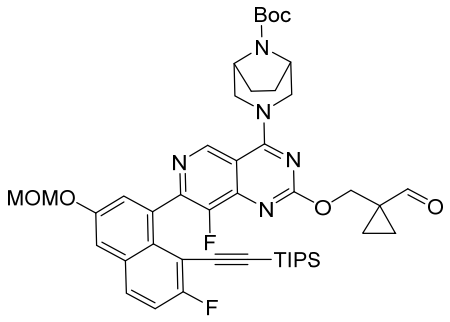
A una solución de [1-(hidroximetil)ciclopropil]metanol (9.54 g, 93 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió terc-butóxido de litio (1 M, 70 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h. Después se le añadió gota a gota 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 47 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/diclorometano = 5/1 después éter de petróleo/diclorometano/acetato de etilo = 5/1/5) para proporcionar el compuesto del título (9.54 g, 41 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 494.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 4H), 3.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.60 - 0.42 (m, 4H).

Etapa 15: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropil sililetinil)-1-naftil]-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-[7-cloro-8-fluoro-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (9.54 g, 19 mmol), 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (10.9 g, 21 mmol), fosfato de potasio (12.3 g, 58 mmol), y metanosulfonato(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (1.41 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) y agua (30 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3X), después se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (15.88 g, 97 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 844.7 $[M+H]^+$.

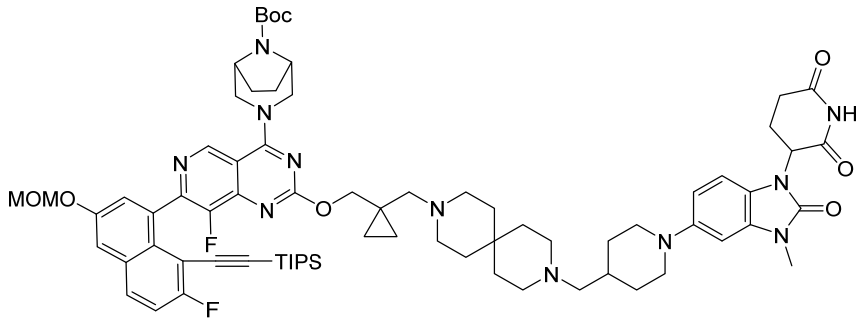
Etapa 16: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(1-formilciclopropil)metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropil sililetinil)-1-naftil]-2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 6 mmol) in diclorometano (100 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (7.0 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en una mezcla de solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), solución de bicarbonato de sodio (50 ml) y agua (50 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2

x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 2/1) para proporcionar el compuesto del título (3.51 g, 70 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 842.4 $[M+H]^+$.

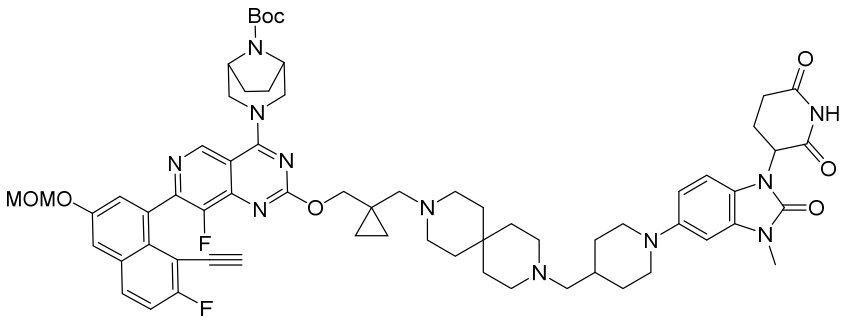
Etapa 17: Preparación de 3-[2-[[1-[[9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (648 mg, 0.9 mmol, 2 trifluoroacetato) en diclorometano (7 ml) y dimetilsulfóxido (7 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.8 ml, 4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después se le añadieron 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(1-formilciclopropil)metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (741 mg, 0.9 mmol), ácido acético (0.5 ml, 9 mmol) y 2-metilpiridina borano (470 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 1:0 después 10:1) para proporcionar el compuesto del título (334 mg, 28 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1335.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.36 (s, 4H), 4.38 - 4.16 (m, 6H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 5H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 3.01 - 2.87 (m,

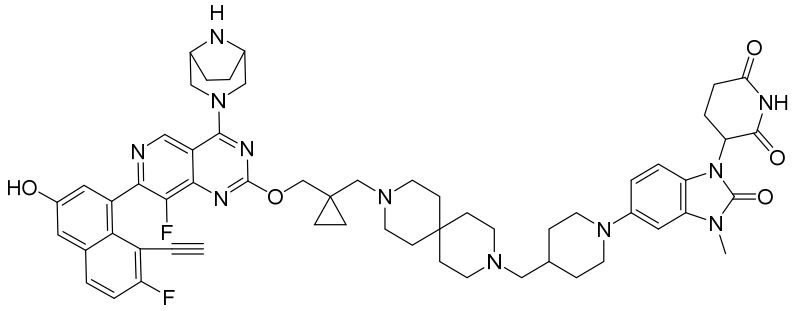
3H), 2.74 - 2.56 (m, 6H), 2.44 - 2.32 (m, 5H), 1.93 - 1.85 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.28 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 18H), 0.64 (s, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 5H).

Etapa 18: Preparación de 3-[2-[[1-[[9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



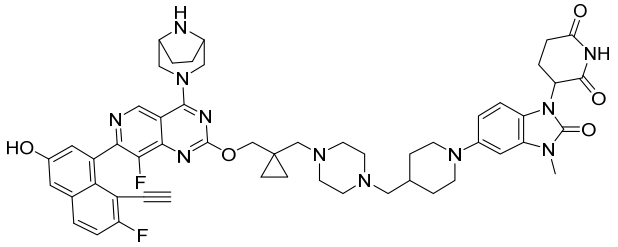
A una solución de 3-[2-[[1-[[9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (334 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.14 g, 7.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua helada (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano/acetato de etilo (1/1, 2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (256 mg, 86 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1178.8 $[M+H]^+$.

Etapa 19: Preparación de 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[1-[[9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (256 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (20 ml) y se filtró, la torta filtrada se disolvió con dimetilsulfóxido (3 ml) y se alcalinizó con *N,N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 28 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (31.9 mg, 12 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1034.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 3.29 (s, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 9H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 6H), 1.62 (s, 1H), 1.38 (s, 7H), 1.28 - 1.16 (m, 3H), 0.64 (s, 2H), 0.42 (s, 2H).

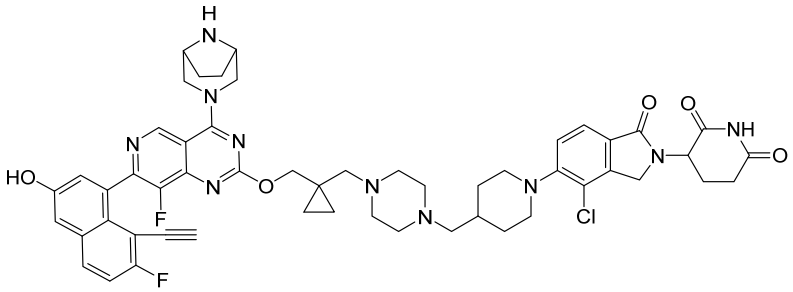
Ejemplo 30: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 188)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-

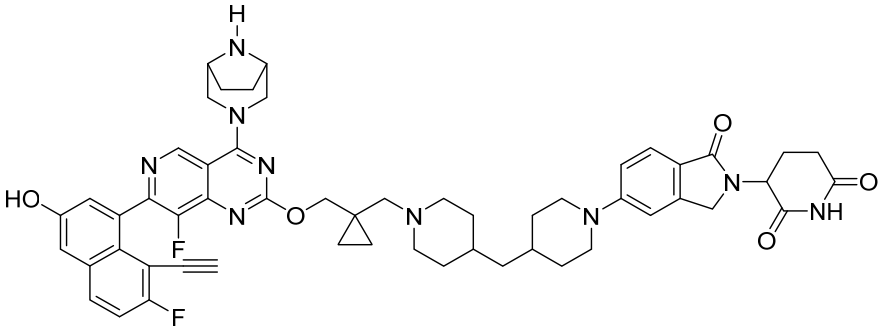
d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 966.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 5H), 3.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 3.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 5H), 2.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 6H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

Ejemplo 31: Síntesis de 3-{4-cloro-5-[4-({4-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 186)



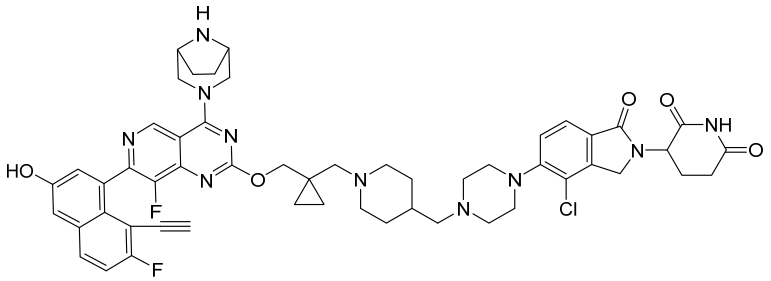
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 985.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.22 (m, 10H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 5H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H), 0.47 - 0.35 (m, 2H).

Ejemplo 32: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 99)



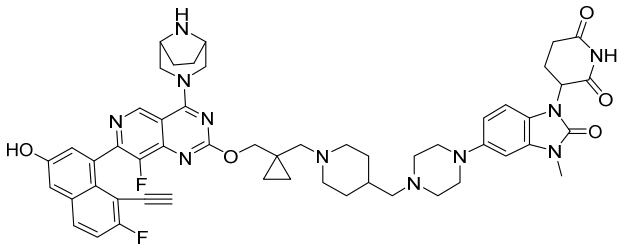
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 950.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.63 (br t, J = 13.6 Hz, 3H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 3H), 3.88 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.62-2.39 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 8H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 6H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.56 (br s, 2H).

Ejemplo 33: Síntesis de 3-{4-cloro-5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 187)



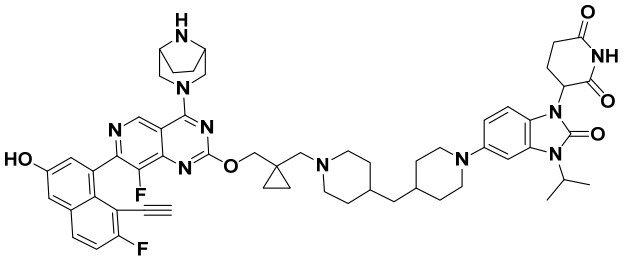
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 985.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 6H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 0.65 (s, 2H), 0.42 (s, 2H).

Ejemplo 34: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 189)



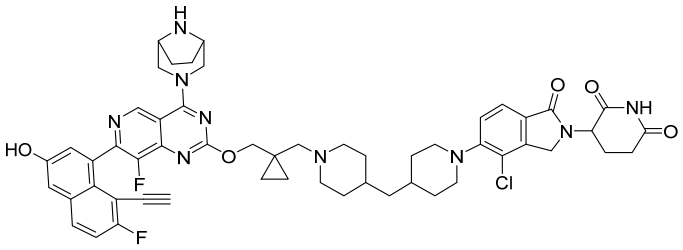
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 966.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 6H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

Ejemplo 35: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 191)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 993.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 5.32- 5.21 (m, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 3H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 5H), 2.04 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 9H), 1.27 – 1.07 (m, 5H), 0.87 – 0.63 (m, 4H).

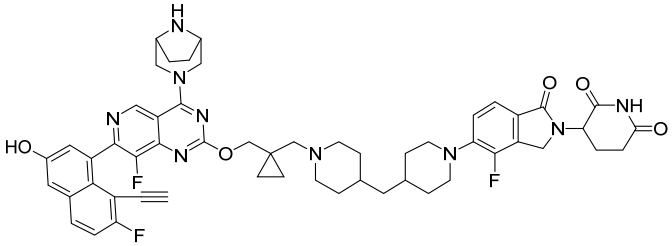
Ejemplo 36: Síntesis de 3-{4-cloro-5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 190)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 984.6

[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.56 - 9.64 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 13.2, 17.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.85 (s, 4H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 4H), 0.69 (s, 2H), 0.49 (s, 2H).

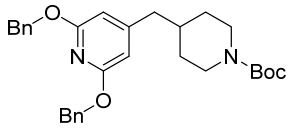
Ejemplo 37: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 192)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 968.7 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 4H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 6H), 1.60 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 4H), 1.16 - 1.04 (m, 4H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.41 (s, 2H).

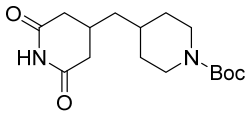
Ejemplo 38: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 194)

Etapa 1: Preparación de 4-[(2,6-dibenciloxi-4-piridil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



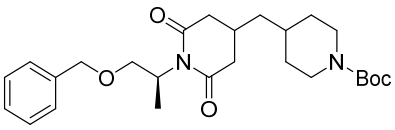
Una mezcla de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.5 g, 63 mmol) y 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0.5 M, 189 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, y después se le añadieron 2,6-dibenciloxi-4-yodo-piridina (34.0 g, 81 mmol), carbonato de potasio (26.2 g, 189 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (5.16 g, 6 mmol) en agua (250 ml) y THF (500 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 15 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo/éter de petróleo (400 ml, V/V = 1/1), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-8 % de THF en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (61.7 g, 100 %) como un aceite negro marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 489.4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-[(2,6-dioxo-4-piperidil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



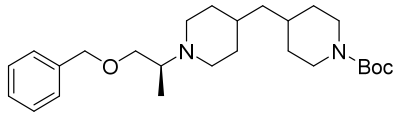
A 4-[(2,6-dibenciloxi-4-piridil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (57.7 g, 118 mmol) en acetato de etilo (2000 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (12.0 g, 11 mmol) bajo una atmósfera de argón, y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (36.6 g, crudo) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 333.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (br s, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.62 (br d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (br dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz, 2H).

Etapa 3: Preparación de 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-2,6-dioxo-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



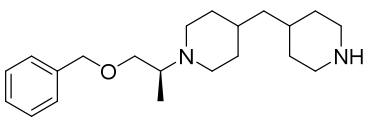
A una mezcla de 4-[(2,6-dioxo-4-piperidil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13.6 g, 44 mmol), (2R)-1-benciloxipropan-2-ol (9.47 g, 57 mmol) y PPh_3 (17.24 g, 66 mmol) en THF (200 ml) se le añadió DIAD (12.74 ml, 66 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % de THF en éter de petróleo durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título (18.5 g, 92 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 459.1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-2,6-dioxo-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.0 g, 17 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota BH_3-Me_2S (10 M, 17.4 ml), y la suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (60 ml), se le añadió oxona (21.4 g, 35 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se diluyó con agua (150 ml) y se ajustó el pH a 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de sulfito de sodio (2 x 50 ml), agua (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 37 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 431.4 $[M+H]^+$.

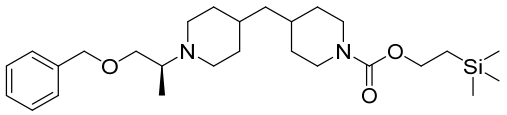
Etapa 5: Preparación de 1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-(4-piperidilmetil)piperidina



A una mezcla de 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.8 g, 6 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (16 ml),

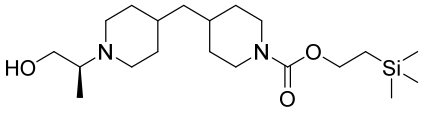
y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.39 g, crudo, sal de HCl) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 331.3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



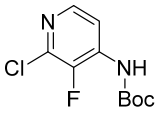
A una solución de 1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-(4-piperidilmetil)piperidina (2.39 g, 6 mmol, HCl) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadieron Et_3N (9 ml, 65 mmol) y Teoc-OSu (1.69 g, 6 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2.6 g, 84 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 475.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 3.58 (dd, *J* = 5.6, 9.6 Hz, 1H), 3.38 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.64 (br d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.50 (br s, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 7H), 0.07 - 0.02 (m, 9H).

Etapa 7: Preparación de 4-[[1-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



A una solución de 4-[[1-[(1S)-2-benciloxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (2.6 g, 5.5 mmol) en isopropanol (500 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 10 % en carbono (1 g). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces, después se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.95 g, 93 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 385.2 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ácido 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carboxílico (40.0 g, 228 mmol) en tolueno (200 ml) y alcohol terc-butílico (262 ml, 2.73 mol) se le añadieron tamices moleculares 4A (68 g) y trietilamina (95.0 ml, 684 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, se añadió difenilfosforil azida (DPPA) (74.0 ml, 342 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (108.8 g, 93 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 247.0 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-amina



A una solución de N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)carbamato de terc-butilo (108.8 g, 422 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (250 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (58.6 g, 85 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 147.2 $[M+H]^+$.

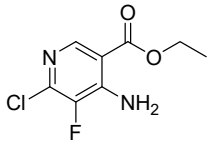
Etapa 10: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-5-yodo-piridin-4-amina



A una solución de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-amina (58.6 g, 376 mmol) en acetonitrilo (800 ml) se le añadió NIS (108 g, 480 mmol) y TsOH (3.4 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 500 ml) seguido de salmuera (3 x 500 ml), se secó

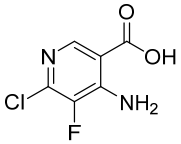
sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 g, 99 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 272.9 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxilato de etilo



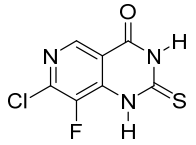
A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-yodo-piridin-4-amina (108.8 g, 395 mmol) en etanol (1000 ml) se le añadieron trietilamina (200 ml, 1.44 mol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14.0 g, 20 mmol). La mezcla resultante se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces, después se agitó a 80 °C bajo una atmósfera de CO (15 psi) durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la suspensión se filtró, lavando con MTBE (2 x 300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxilato de etilo (63.5 g, 60 %) como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 219.0 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Preparación de ácido 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxílico



A una solución agitada de 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxilato de etilo (20.0 g, 91 mmol) en THF (180 ml) se le añadió hidróxido de sodio (14.6 g, 366 mmol) en agua (90 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con solución acuosa de HCl 2 N para ajustar el pH a 2. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se disolvió en acetato de etilo/THF (300 ml, v/v= 2/1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17.1 g, crudo) como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 190.9 $[M+H]^+$.

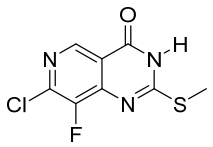
Etapa 13: Preparación de 7-cloro-8-fluoro-2-tioxo-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona



Una mezcla de ácido 4-amino-6-cloro-5-fluoro-piridin-3-carboxílico (17.1 g, 90 mmol) en $POCl_3$ (167 ml, 1.8 mol) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en THF (150 ml). Después se le añadió NH_4SCN (13.7 ml, 179 mmol) en THF

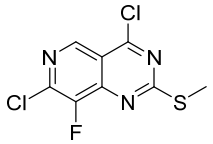
(150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo (50 ml, v/v = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (12.14 g, 58 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 231.8 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Preparación de 7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona



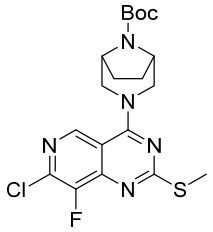
A una solución de 7-cloro-8-fluoro-2-tioxo-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (12.14 g, 52 mmol) en DMF (120 ml) se le añadió NaOMe (2.83 g, 52 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Después se le añadió lentamente CH_3I (3.3 ml, 52 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) y se filtró, se lavó la torta de filtración con agua helada (3 x 80 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (11.3 g, 88 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 245.8 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Preparación de 4,7-dicloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



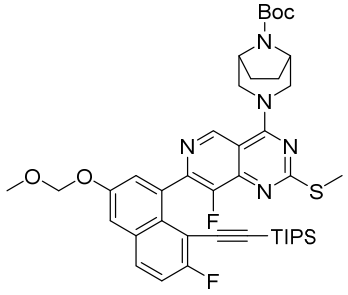
A 7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (5.0 g, 20 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron DIEA (7.1 ml, 41 mmol) y $POCl_3$ (7.6 ml, 81 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5.35 g, crudo) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 263.8 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Preparación de 3-(7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A 4,7-dicloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (5.35 g, 20 mmol) en DCM (50 ml) a -40 °C se le añadieron DIEA (17.6 ml, 101 mmol) y (1S,5R)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (4.30 g, 20 mmol) en DCM (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 0.5 h. La reacción se vertió en agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 60 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (7.14 g, 80 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 440.0 $[M+H]^+$.

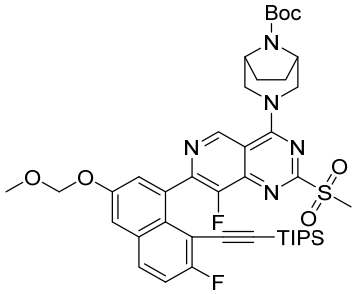
Etapa 17: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metiltio-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-(7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 3.6 mmol) y 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (2.2 g, 4.3 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (12 ml) se le añadieron K_3PO_4 (2.3 g, 11 mmol) y bis(1-adamantil)-butil-fosfanilmetanosulfonato de (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)paladio(II) (521 mg, 0.7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 6 % después hasta 10 % de

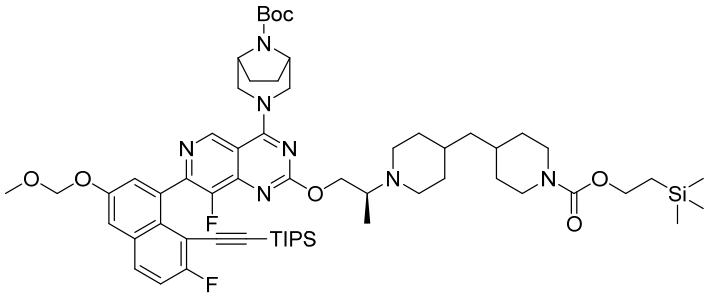
tetrahidrofurano en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2.80 g, 99 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 790.2 $[M+H]^+$.

Etapa 18: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metiltio-pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.8 g, 3.5 mmol) y tamices moleculares 4A (3.0 g) en DMF (30 ml) a 40 °C se le añadió oxona (6.6 g, 11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró, y el filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, 70 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 822.1 $[M+H]^+$.

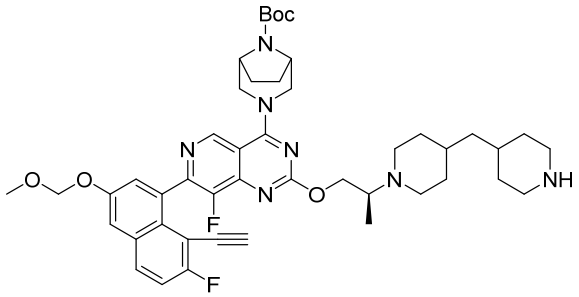
Etapa 19: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(2S)-2-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 2 mmol) y 4-[[1-[(1S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-

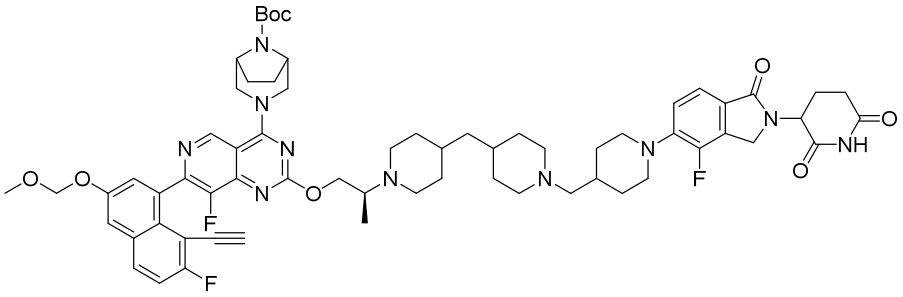
trimetilsililetilo (936 mg, 2.4 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron tamices moleculares 4A (4 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se le añadió BuONa (2 M, 3.0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2.1 g, 77 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1127.3 $[M+H]^+$.

Etapa 20: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[(2S)-2-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



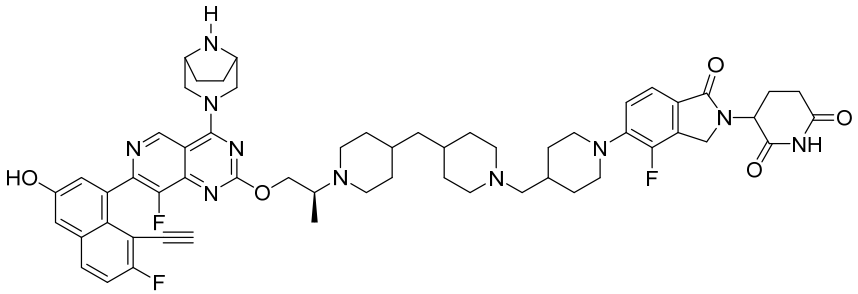
A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(2S)-2-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.1 g, 2 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (2.8 g, 19 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 97 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 826.4 $[M+H]^+$.

Etapa 21: Preparación de 3-[2-[(2S)-2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[(2S)-2-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0.6 mmol) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (452 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron ácido acético (0.14 ml, 2.4 mmol) y 2-metilpiridina borano (259 mg, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 42 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1183.8 $[M+H]^+$.

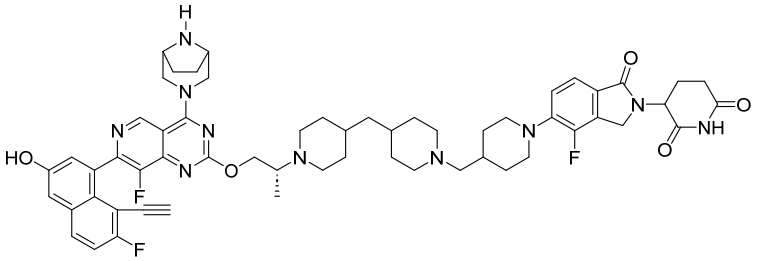
Etapa 22: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[(2S)-2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.90 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (40 ml) y se filtró, y la torta de filtración se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió trietilamina para ajustar el pH a 9, y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (28 % a 68 % de acetonitrilo en

agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (106.0 mg, 40 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1039.7 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.97 (br s, 1H), 10.15 (br dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 1Step 2: Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 3H), 4.30 (br d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 4.16 (br dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 6H), 2.72 (br s, 1H), 2.59 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.41 (br dd, *J* = 4.8, 1Step 2: Hz, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.12 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (br dd, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 4H), 1.65 (br s, 5H), 1.56 (br d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 4H), 1.11 - 0.95 (m, 9H).

Ejemplo 39: Síntesis de 3-[5-(4-{[4-({1-[(2R)-1-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]propan-2-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 185)

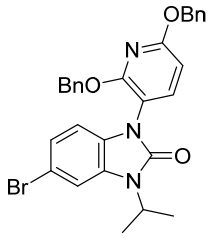


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido blanquecino). LC/MS (ESI) *m/z*: 1039.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 10.49 - 9.89 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 3H), 4.30 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.01 - 2.71 (m, 9H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (5H), 1.56 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 4H), 1.10 - 0.95 (m, 9H).

Ejemplo 40: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-

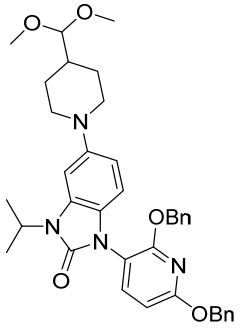
1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 195)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-isopropil-bencimidazol-2-ona



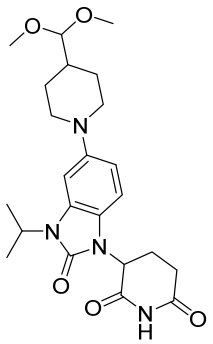
A una solución de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-2-ona (1.3 g, 2.6 mmol) y 2-yodopropano (2.6 ml, 26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió carbonato de cesio (2.53 g, 7.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 después 5/1) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 71 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 544.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-isopropil-bencimidazol-2-ona



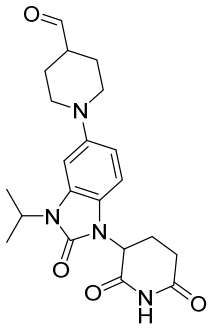
A una solución de 4-(dimetoximetil)piridina (468 mg, 2.9 mmol) y 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-isopropil-bencimidazol-2-ona (1.6 g, 2.9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron XPhos Pd G2 (231 mg, 0.3 mmol) y carbonato de cesio (1.92 g, 6 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 después 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 87 %) como un aceite naranja. LC/MS (ESI) *m/z*: 623.4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-isopropil-bencimidazol-2-ona (1.35 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno (3X), y la mezcla se agitó con hidrógeno a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 83 %) como un sólido verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 445.3 $[M+H]^+$.

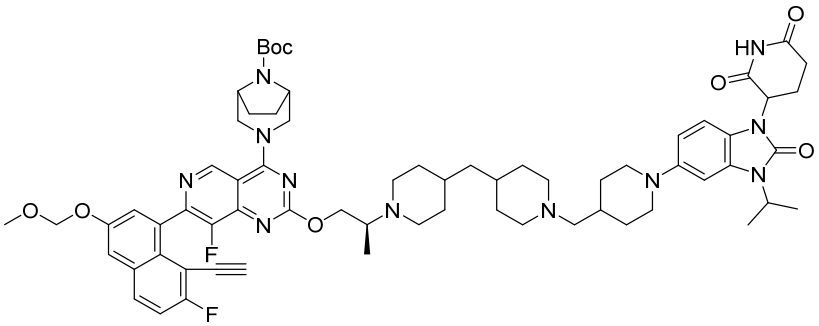
Etapa 4: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído



A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (800 mg, 1.8 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.13 ml, 1.8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 98 %) como un sólido verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 417.2 $[M+H_3O]^+$.

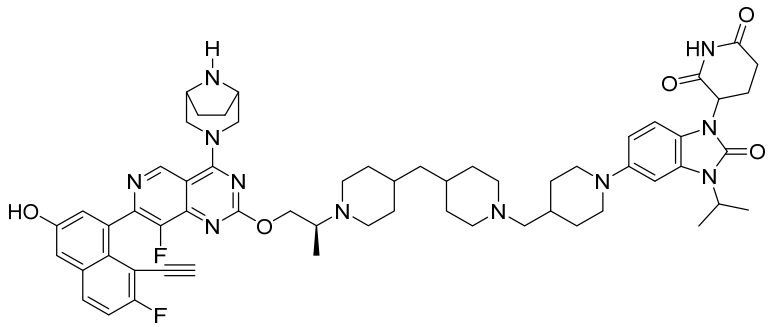
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[(2S)-2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-

(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[(2S)-2-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 0.8 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (506 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron ácido acético (195 µl, 3 mmol) y 2-metilpiridina borano (453 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (0 a 8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0.4 g, 36 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1208.6 $[M+H]^+$.

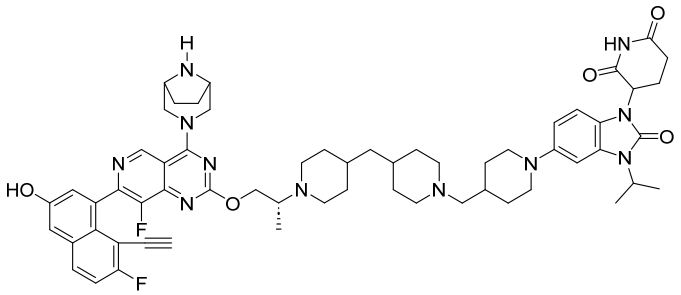
Etapa 6: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[(2S)-2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0.4 g, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.25 h. La mezcla se diluyó con

éter de petróleo (40 ml) y se filtró, y la torta de filtración se diluyó con THF (30 ml). Se añadió trietilamina para ajustar el pH a 9, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (58 %-68 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (102.2 mg, 28 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1064.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 4H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.54 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 5H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.27 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 8H), 1.69 (br t, J = 12.4 Hz, 5H), 1.58 - 1.51 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 4H), 1.28 - 1.15 (m, 9H).

Ejemplo 41: Síntesis de 3-[5-(4-{[4-({1-[(2R)-1-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]propan-2-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 184)

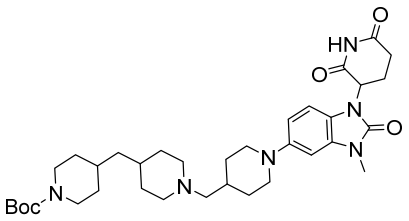


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[(1S)-2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxi-1-metil-etil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido blanquecino). LC/MS (ESI) *m/z*: 1064.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 10.30 - 9.99 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 5H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 5H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.68

- 1.62 (m, 4H), 1.60 - 1.52 (m, 5H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.34 - 1.13 (m, 5H), 1.12 - 0.96 (m, 9H).

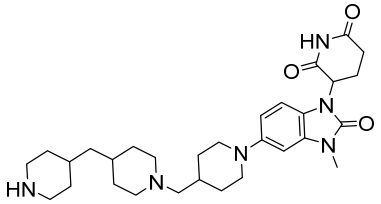
Ejemplo 42: Síntesis ilustrativa de 3-[5-[4-[[4-[[1-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido [4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 196)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de acetato de 4-(4-piperidilmetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (386 mg, 1 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (380 mg, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (435 mg, 2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.4 ml, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 60 ml) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 84 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 637.5 $[M+H]^+$.

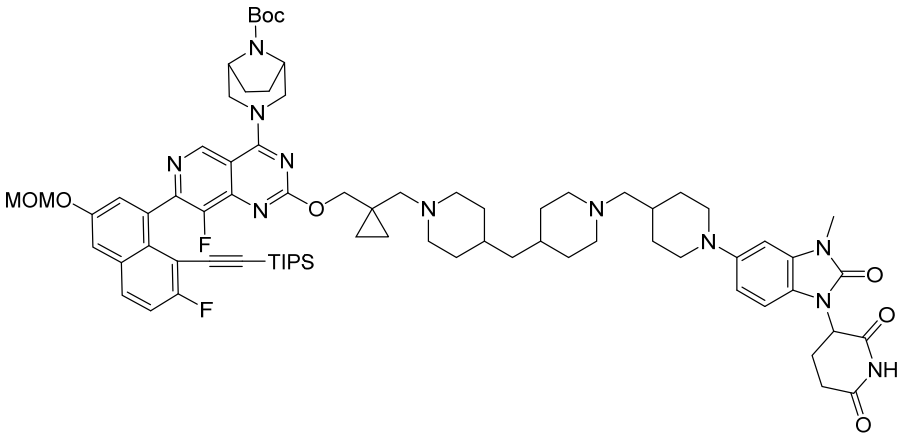
Etapa 2: Preparación de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0.9 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.1 ml, 0.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con

acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 60 ml) para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 80 %, ditrifluoroacetato) como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 537.5 $[M+H]^+$.

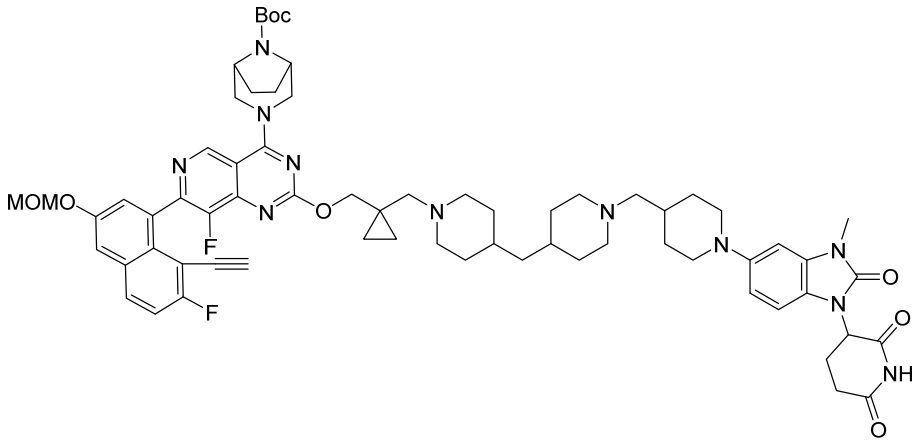
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (363 mg, 0.5 mmol, ditrifluoroacetato) en diclorometano (4 ml) y dimetilsulfóxido (4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.4 ml, 2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después se le añadieron 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(1-formilciclopropil)metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.5 mmol), 2-metilpiridina borano (254 mg, 2.4 mmol) y ácido acético (0.3 ml, 5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 52 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1363.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 3H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 6H), 3.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.84

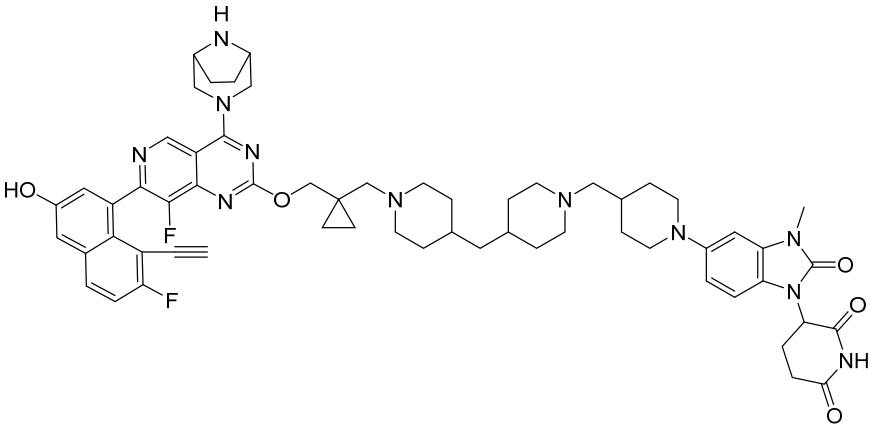
(m, 5H), 2.75 - 2.56 (m, 6H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 6H), 1.67 - 1.56 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.35 - 1.17 (m, 5H), 1.16 - 1.01 (m, 4H), 0.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 18H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.52 - 0.39 (m, 4H).

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (340 mg, 0.25 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (0.3 ml, 7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada (40 ml) y se extrajo con tetrahidrofurano/acetato de etilo (1/1, 2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (273 mg, 90 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1207.9 $[M+H]^+$.

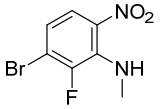
Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido [4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (273 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (20 ml) y se filtró. La torta filtrada se diluyó con dimetilsulfóxido (3 ml) y se alcalinizó con *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 25 % de acetonitrilo en agua(ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (157.7 mg, 57 %, sal de ácido trifórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1062.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.15 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.76 - 3.50 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.01 - 2.79 (m, 5H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 5H), 1.83 - 1.71 (m, 6H), 1.69 - 1.51 (m, 5H), 1.39 - 1.18 (m, 4H), 1.16 - 0.97 (m, 6H), 0.65 (s, 2H), 0.42 (s, 2H).

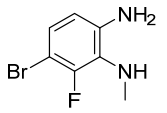
Ejemplo 43: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 197)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitro-anilina



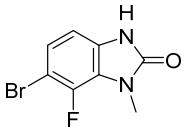
A una mezcla de 1-bromo-2,3-difluoro-4-nitro-benceno (25 g, 0.1 mol) y clorhidrato de metanamina (8.50 g, 126 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se le añadió carbonato de potasio (43.5 g, 315 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1500 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 después 15/1) para proporcionar el compuesto del título (26 g, 99 %) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-fluoro-nitrógeno-metil-benceno-1,2-diamina



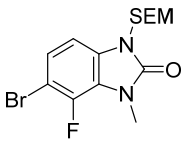
A una solución de 3-bromo-2-fluoro-N-metil-6-nitro-anilina (26.0 g, 104 mmol) en etanol (300 ml) y agua (250 ml) se le añadió polvo de hierro (23.3 g, 418 mmol) y cloruro de amonio (27.9 g, 522 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 8/1) para proporcionar el compuesto del título (18 g, 78 %) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



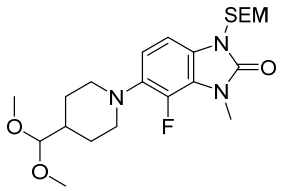
A una solución de 4-bromo-3-fluoro-nitrógeno-metil-benceno-1,2-diamina (18.0 g, 82.17 mmol) y trietilamina (10.8 g, 106.82 mmol, 14.9 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (16.0 g, 98.61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (350 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 después 1/2) para proporcionar el compuesto del título (14 g, 69 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 245.0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-4-fluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona



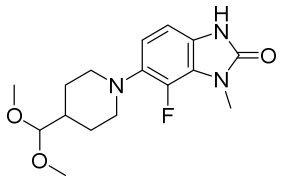
A una solución de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (13 g, 53 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió hidruro de sodio (2.7 g, 69 mmol, 60 %), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1 M, 63.7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (800 ml) a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo (1500 ml). El extracto orgánico se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 después 10/1) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 75 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 3.61 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.54 (d, J = 1.6 Hz, 3 H), 0.88 - 0.93 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

Etapa 5: Preparación de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil) bencimidazol-2-ona



A una solución de 5-bromo-4-fluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona (4.0 g, 11 mmol) y 4-(dimetoximetil)piridina (2.0 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron carbonato de cesio (8.7 g, 27 mmol) y Pd-PEPPSI-IHeptCl (518 mg, 0.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1 después 6/1) para proporcionar el compuesto del título (4.4 g, 91 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 454.4 $[M+H]^+$.

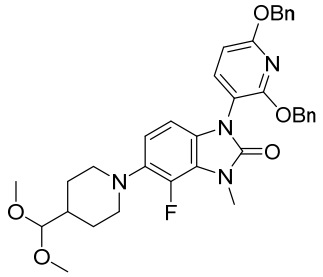
Etapa 6: Preparación de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona



Una solución de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil) bencimidazol-2-ona (4.4 g, 9.7 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 48.5 ml) se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

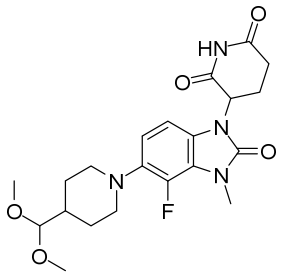
mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, 44 %) como un sólido amarillo.

Etapa 7: Preparación de 1-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-(4-(dimetoximetil)piridin-1-il)-4-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



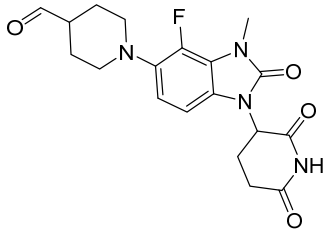
A una solución de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (2.6 g, 8 mmol) y 2,6-bis(benciloxi)-3-yodopiridina (5.0 g, 12 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) se le añadieron óxido cuproso (230 mg, 1.6 mmol), N,N'-bis(2-furilmetil)oxamida (798 mg, 3.2 mmol) y fosfato de potasio (5.1 g, 24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (65 % a 95 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 36 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 613.2 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



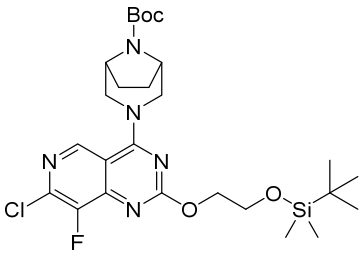
A una solución de 1-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-5-(4-(dimetoximetil)piridin-1-il)-4-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1.2 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3X), después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 82 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 435.2 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído



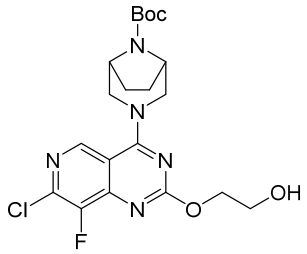
A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (700 mg, 1.6 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (7.0 m, 94 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con éter metil terc-butílico (80 ml) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 407.1 $[M+H_3O]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[2-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



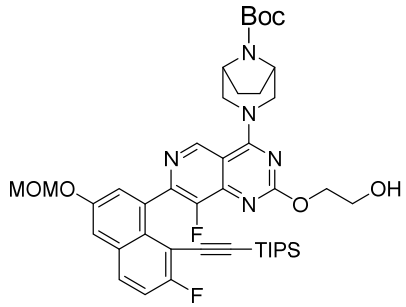
A una solución de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (52.0 g, 121 mmol) y 1,4-diazabiciclo [2.2.2]octano (2.72 g, 25 mmol) en acetonitrilo (1000 ml) se le añadieron 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietanol (25.69 g, 146 mmol) y carbonato de cesio (118.68 g, 364 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (50 g, 72 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 568.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 4.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.72 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.92 - 0.86 (m, 9H), 0.09 (s, 6H).

Etapa 11: Preparación de 3-[7-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g, 10 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (50 ml) a 25 °C se le añadió fluoruro de cesio (8 ml, 0.2 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 1/1) para proporcionar el compuesto del título (3.5 g, 73 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 454.1 $[M+H]^+$.

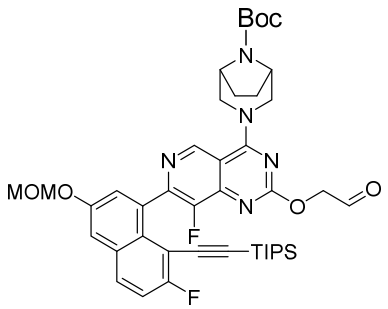
Etapa 12: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoxi metoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-[7-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.7 g, 6 mmol), 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (3.05 g, 6 mmol), fosfato de potasio (3.79 g, 18 mmol), y cataCXium A Pd G3 (433 mg, 0.6 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (7 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3X), después se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua

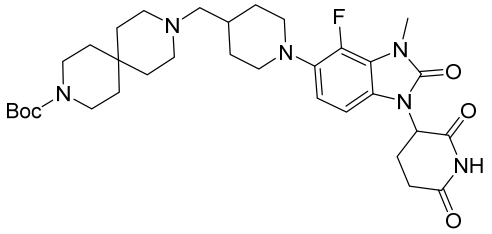
(100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 1/1) para proporcionar el compuesto del título (4.5 g, 94 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 804.5 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Preparación de 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



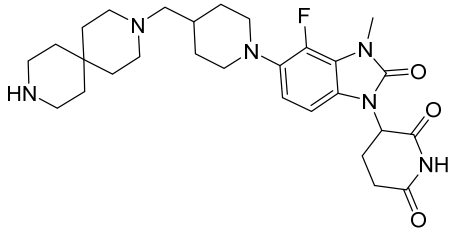
A dimetilsulfóxido (1.0 ml) en diclorometano (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0.7 ml, 8 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Después se le añadió gota a gota una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoxi metoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (4.3 g, 5 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Después se añadió trietilamina (0.3 ml, 2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 1/1) para proporcionar el compuesto del título (4.0 g, 93 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 802.4 $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = Etapa 2: Hz, 2H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.51 (m, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 18H), 0.64 - 0.50 (m, 3H).

Etapa 14: Preparación de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



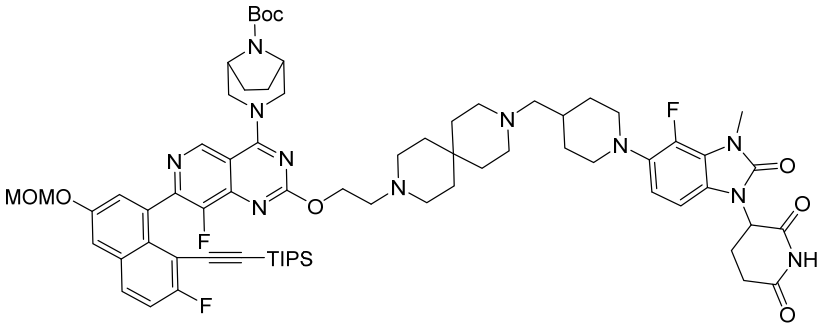
A una mezcla de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il] piperidin-4-carbaldehído (400 mg, 1 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (314 mg, 1 mmol) en diclorometano (2 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (546 mg, 3 mmol) y ácido acético (0.1 ml, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 69 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 627.4 $[M+H]^+$.

Etapa 15: Preparación de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



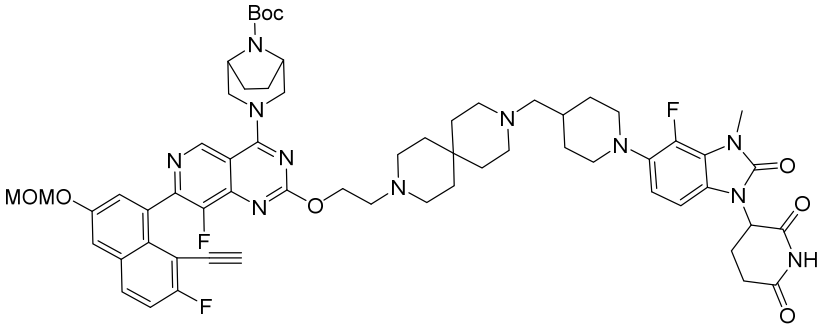
A una solución de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter metil *terc*-butílico (40 ml) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 97 %, sal de TFA) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 527.3 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxil)-8-(2-triisopropilsilil etinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (400 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (6 ml) e isopropanol (6 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.8 mmol), ácido acético (56 mg, 0.94 mmol), 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (551 mg, 0.7 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (331 mg, 1.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml). El extracto orgánico se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 5/1) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 52 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1312.9 $[M+H]^+$.

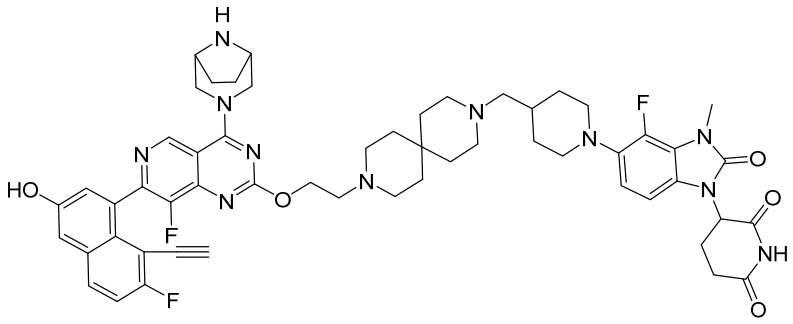
Etapa 17: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxil)-8-(2-triisopropilsilil etinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-

dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.4 g, 9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 39 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1156.6 $[M+H]^+$.

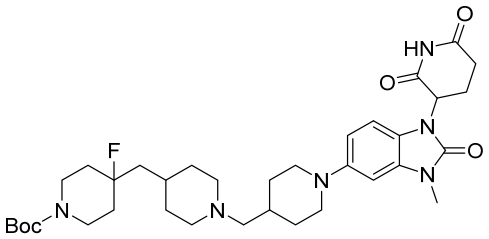
Etapa 18: Preparación de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.25 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 28 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (49.6 mg, 36 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1012.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.35 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 6H), 3.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 3.21 (br d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.89 (br s, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.46 (br s, 3H), 2.35 (br s, 4H), 2.22 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 6H), 1.63 (br dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 1.42 (br s, 8H), 1.33 - 1.20 (m, 2H).

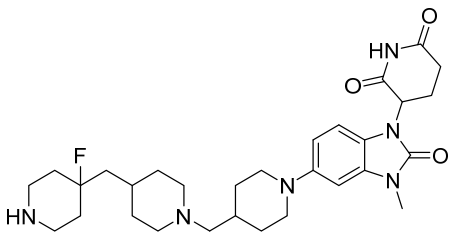
Ejemplo 44: Síntesis ilustrativa de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 198)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (600 mg, 1.6 mmol) y 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (535 mg, 1.8 mmol) en diclorometano (6.0 ml) se le añadieron ácido acético (0.3 ml, 5 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (858 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 9 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 68 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 655.2 $[M/+H]^+$.

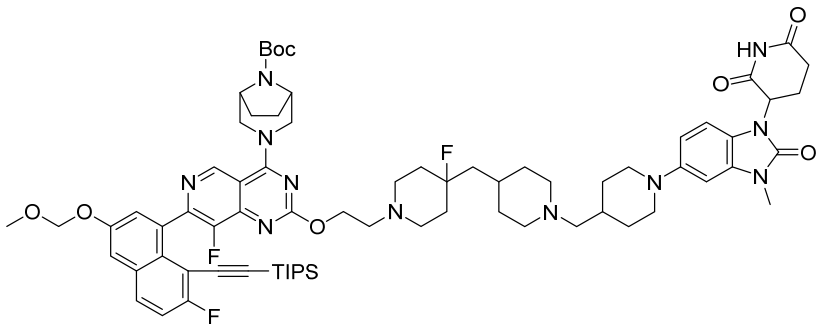
Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (810 mg, 1 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (8.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó con éter de petróleo (2 x 15 ml) para

proporcionar el compuesto del título (686 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 555.3 $[M+H]^+$.

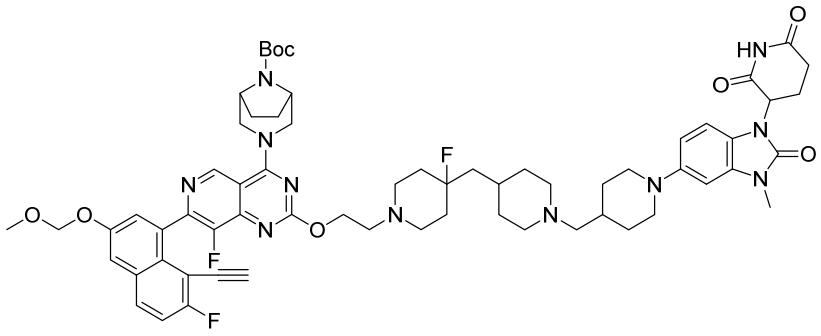
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (686 mg, 1.1 mmol) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (992 mg, 1 mmol) en diclorometano (8.0 ml), isopropanol (8.0 ml) y DMSO (3.0 ml) se le añadieron acetato de sodio (1.5 g, 18 mmol) y 2-metilpiridina borano (529 mg, 5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con solución de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 6 % de metanol en diclorometano) seguido de HPLC preparativa (6 % a 46 % de acetonitrilo en agua (HCl) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 12 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1341.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 3H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 3H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 4.21 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 5H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.63 - 2.58 (m, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 5H),

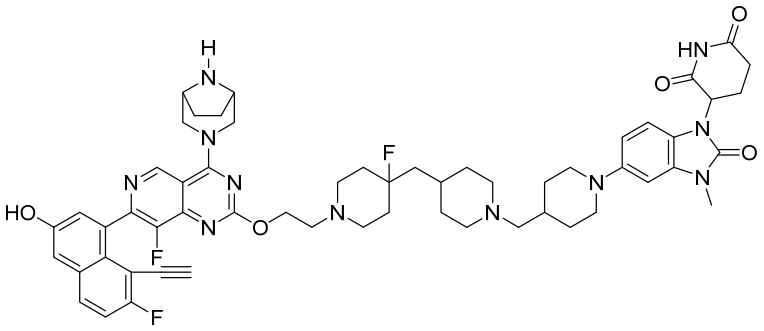
1.72 (br s, 3H), 1.64 (br s, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 18H), 0.56 (quin, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



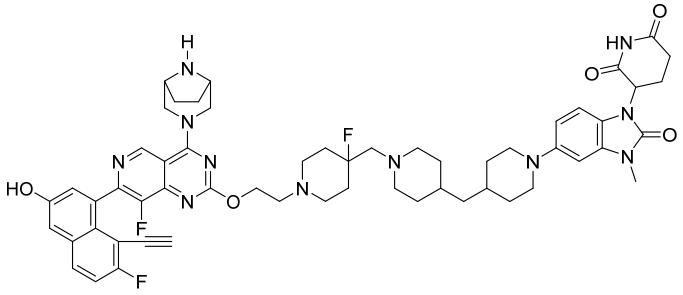
A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0.2 mmol) en DMF (3.5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (578 mg, 3.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (5.0 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (6 x 5.0 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (395 mg, crudo) como una espuma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1185.6 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (309 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (30 ml) y se filtró. La torta de filtración se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y después se añadió trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (20 % a 60 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (112.2 mg, 32 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.60 (br s, 4H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.59 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 7H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.52 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.28 (m, 1H), 1.48 - 1.26 (m, 4H).

Ejemplo 45: Síntesis ilustrativa de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 183)

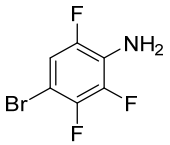


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo claro). LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.69 -

4.57 (m, 4H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 7H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 9H), 1.70 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 4H).

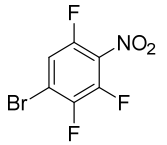
Ejemplo 46: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 199)

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2,3,6-trifluoro-anilina



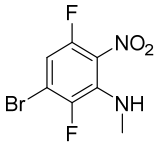
A una solución de 2,3,6-trifluoroanilina (12.5 g, 85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (18.15 g, 102 mmol), y la mezcla se dejó agitar a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (37.3 g, 97 %) como un aceite rojo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 1-bromo-2,3,5-trifluoro-4-nitro-benceno



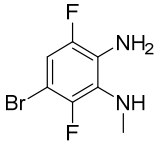
A una suspensión de perborato de sodio tetrahidratado (85.1 ml, 442 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2,3,6-trifluoro-anilina (10 g, 44 mmol) en ácido acético (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0) para proporcionar el compuesto del título (3.1 g, 27 %) como un sólido rojo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.15 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de 3-bromo-2,5-difluoro-*N*-metil-6-nitroanilina



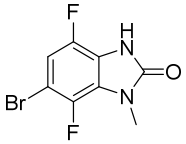
A una solución de 1-bromo-2,3,5-trifluoro-4-nitro-benceno (9.3 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron clorhidrato de metanamina (3.68 g, 54 mmol) y trietilamina (15.2 ml, 109 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 50/1) para proporcionar el compuesto del título (9 g, 92 %) como un aceite rojo oscuro.

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-3,6-difluoro-N1-metilbenceno-1,2-diamina



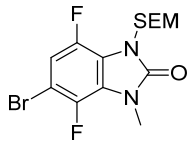
Una mezcla de 3-bromo-2,5-difluoro-*N*-metil-6-nitroanilina (15 g, 56 mmol) y carbono platino-vanadio al 3 % (4 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se cargó en un reactor de química de flujo FLV1 a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 20 °C. El regulador de contrapresión se estableció en 1.5 MPa, el régimen de flujo de P1 se estableció en 0.5 ml/min, el régimen de flujo de hidrógeno se estableció en 30 ml/min, y la temperatura del horno se estableció en 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2.5 minutos, después se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8 g, 60 %) como un aceite amarillo.

Etapa 5: Preparación de 6-bromo-4,7-difluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



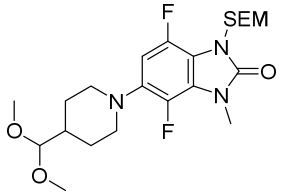
A una solución de 5-bromo-3,6-difluoro-N1-metilbenceno-1,2-diamina (8.0 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron 1,1′-carbonilimidazol (6.02 g, 37 mmol) y trietilamina (7.1 ml, 51 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (20 % a 50 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (6.5 g, 73 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 264.9 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 5-bromo-4,7-difluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona



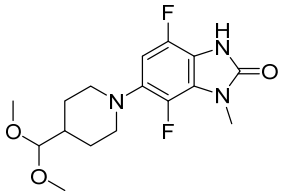
A una solución de 5-bromo-4,7-difluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (4.0 g, 15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se le añadió hidruro de sodio (760 mg, 19 mmol, 60 % en aceite mineral), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.0 ml, 23 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (60 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 15/1) para proporcionar el compuesto del título (4.7 g, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (br d, J = 4.8, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 5H), 0.95 - 0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Etapa 7: Preparación de 5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4,7-difluoro-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



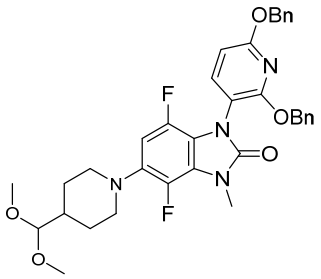
A una mezcla de 5-bromo-4,7-difluoro-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona (5.5 g, 14 mmol), 4-(dimetoximetil)piperidina (4.45 g, 28 mmol) y carbonato de cesio (9.11 g, 28 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) se le añadió Pd-PEPPSI-IPent (680 mg, 0.7 mmol) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 4/1) para proporcionar el compuesto del título (5.7 g, 82 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 472.2 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona



Una mezcla de 5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4,7-difluoro-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (5.6 g, 12 mmol) en fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 60 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró. El residuo se vertió en agua helada (p/p = 1/1, 100 ml) y se agitó durante 15 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter metil t-butílico (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 69 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 342.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 6.59 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.26 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 3H), 1.38 - 1.37 (m, 2H).

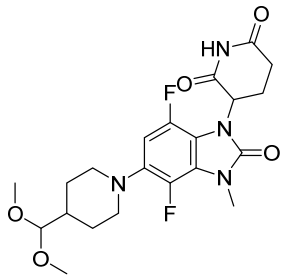
Etapa 9: Preparación de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-bencimidazol-2-ona



A una solución de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (2.0 g, 6 mmol) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (7.33 g, 18 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se le añadieron óxido cuproso (168 mg, 1.2 mmol), N,N'-bis(2-furilmetil)oxamida (582 mg, 2.3 mmol) y fosfato de potasio (3.73 g, 17.58 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se vertió en agua helada (p/p = 1/1, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 después 3/1) para

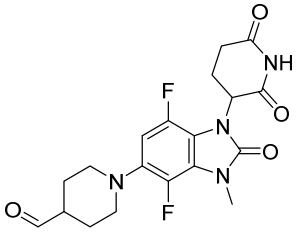
proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 43 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 631.3 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



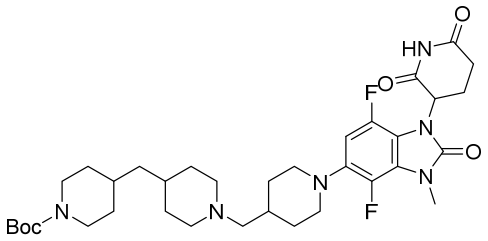
A una solución de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-bencimidazol-2-ona (1.4 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadieron paladio al 10 % sobre carbono (0.3 g) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0.3 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. Después, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se trituró con éter metil terc-butílico (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (740 mg, 73 %) como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 453.2 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído



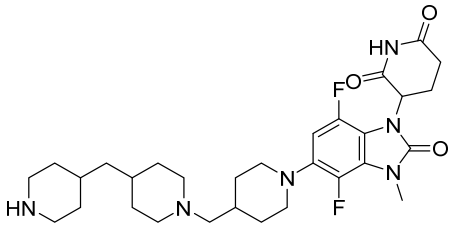
A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (740 mg, 1.6 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter metil terc-butílico (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (525 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 407.1 $[M+H]^+$.

Etapa 12: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



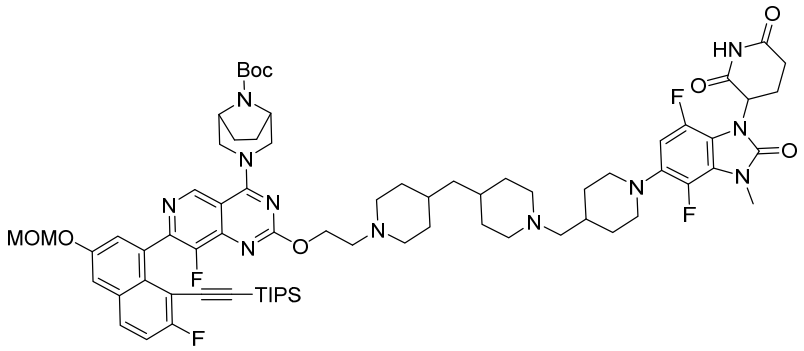
A una solución de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (200 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (3 ml) y dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadieron *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.3 ml, 1 mmol), 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (167 mg, 0.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (209 mg, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (290 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 673.4 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Preparación de 3-[4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



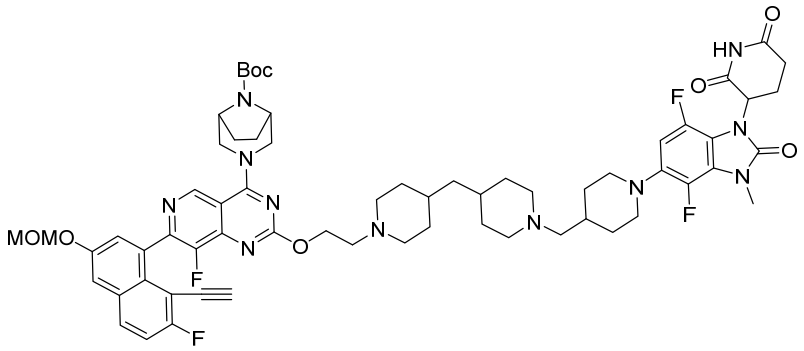
A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (438 mg, crudo, sal de TFA) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 573.5 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (438 mg, sal de TFA) en diclorometano (3 ml) e isopropanol (3 ml) se le añadieron *N*,*N*- diisopropiletilamina (0.3 ml, 2 mmol), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (614 mg, 0.8 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1.3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 10 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 47 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1359.9 $[M+H]^+$.

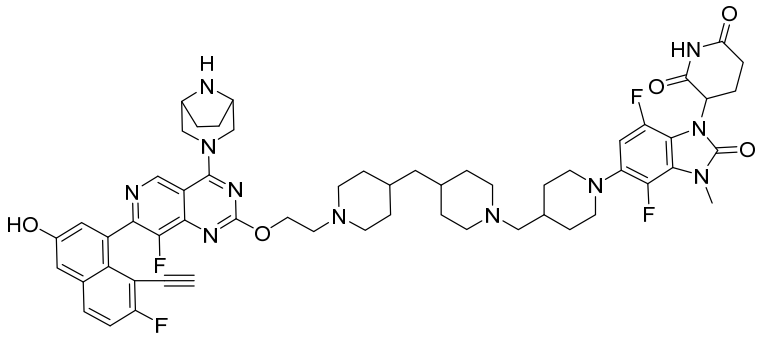
Etapa 15: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 20 °C se le añadió fluoruro de cesio (1.15 g, 7.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) seguido de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 69 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1202.8 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona

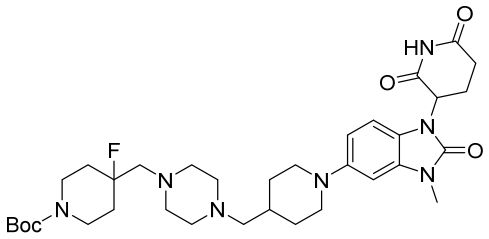


A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.5 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h a 20 °C. La mezcla se suspendió en éter metil *terc*-butílico (5 ml) y se filtró para proporcionar un sólido amarillo. Este producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (8 % a 38 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (162.8 mg, 66 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1058.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (br dd, J = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.40 (m, 1H), 4.54 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 (br d, J = 1Etapa 2: Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.80 (br s, 3H), 3.72 (br t, J = 1Etapa 6: Hz, 4H), 3.49 (br s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.96 (br d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.88 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.60 (br

d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.25 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 5H), 1.78 (br s, 6H), 1.67 - 1.55 (m, 5H), 1.36 - 1.23 (m, 4H), 1.16 - 1.03 (m, 6H).

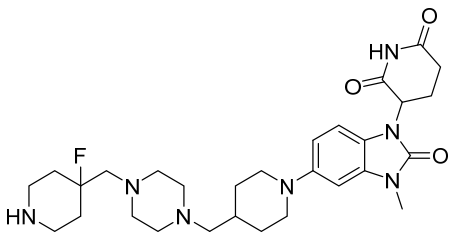
Ejemplo 51: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 200)

Etapa 1: Preparación de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (3-[3-metil-2-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (400 mg, 0.9 mmol) y 4-fluoro-4-formil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (419 mg, 1.8 mmol) en isopropanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron acetato de sodio (744 mg, 9 mmol) y 2-picolino borano (291.4 mg, 2.7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 38 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 656.2 $[M+H]^+$.

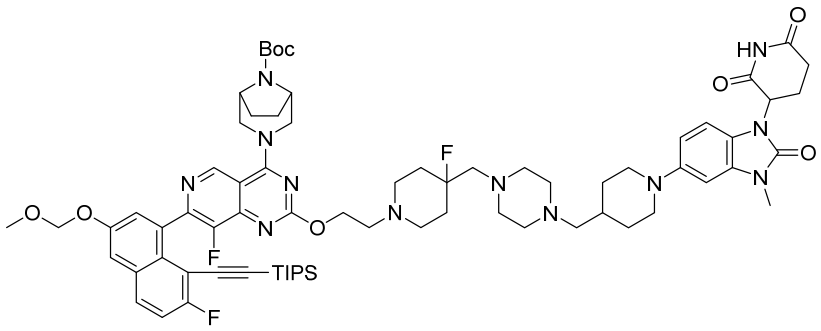
Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0.3

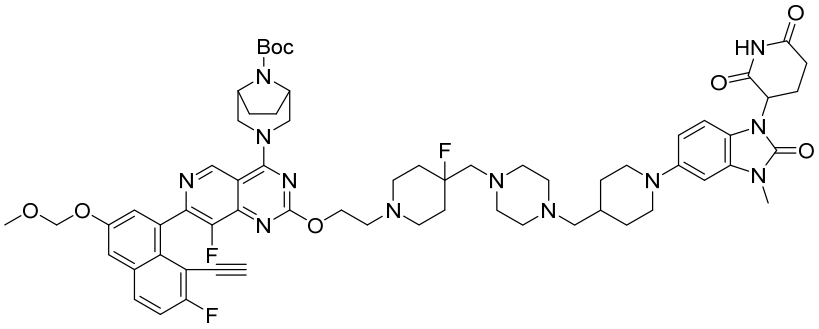
mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se trituró con éter de petróleo (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 556.3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



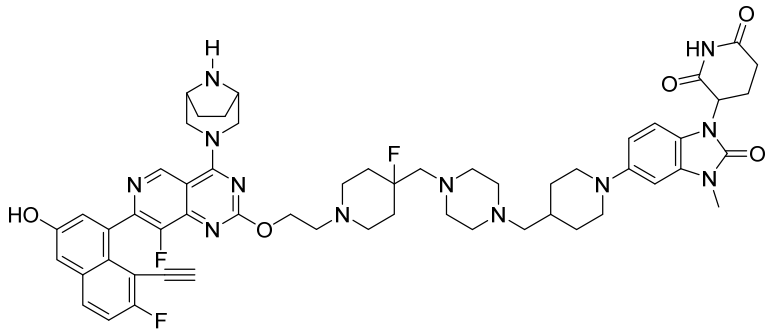
A una mezcla de (3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (205 mg, 0.3 mmol, HCl) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (360 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron acetato de sodio (284 mg, 3.5 mmol) y 2-picolino borano (185 mg, 1.7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 79 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 671.6 $[M/2+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.3 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió fluoruro de cesio (624 mg, 4.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (280 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 593.6 $[M/2+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona

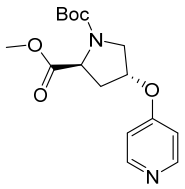


A una solución 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (396 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se suspendió

en éter de petróleo (40 ml) y se filtró, y la torta de filtración se disolvió en THF (30 ml). Se añadió trietilamina para ajustar el pH a 9, y la mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (16 %-56 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (143.0 mg, 40 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1041.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.22 - 10.08 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 3H), 4.32 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 9H), 2.47 - 2.22 (m, 12H), 2.13 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.54 (m, 11H), 1.27 - 1.15 (m, 2H).

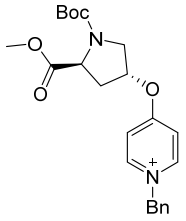
Ejemplo 47: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 201)

Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo



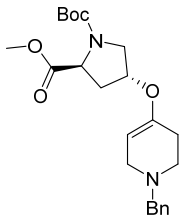
A una mezcla de (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butil O2-metilo (90 g, 367 mmol), piridin-4-ol (41.87 g, 440 mmol) y trifenilfosfina (144.4 g, 550 mmol) en tolueno (900 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (99.9 ml, 514 mmol), y la mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (3000 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (10 %-30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 28 min) para proporcionar el compuesto del título (66 g, 56 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 323.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 - 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46 - 1.43 (m, 9H).

Etapa 2: Preparación de 1-bencil-4-(((3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-1-io



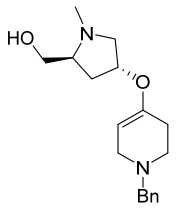
A una solución de (2S,4R)-4-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (10 g, 31 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió bromuro de bencilo (4.42 ml, 37 mmol), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se agitó a 80 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (15 g, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 413.49 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-4-((1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo



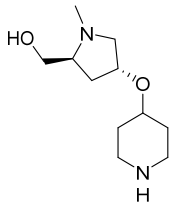
A una solución de 1-bencil-4-(((3R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-1-io (15 g, 30 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (3.48 g, 92 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y agua (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (10.5 g, 83 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 416.23 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.61 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.49 - 1.25 (m, 9H).

Etapa 4: Preparación de [(2S,4R)-4-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol



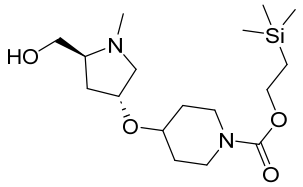
A una mezcla de (2S,4R)-4-((1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (9.5 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (2.6 g, 68 mmol), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (30 ml) seguido de hidróxido de sodio acuoso 1 M (30 ml). Después, se añadió sulfato de sodio y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (20 %-55 % de etanol en hexano durante 13 min) para dar el compuesto del título (5.5 g, 80 %) como un aceite blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 302.42 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 3.27 (dd, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de [(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metanol



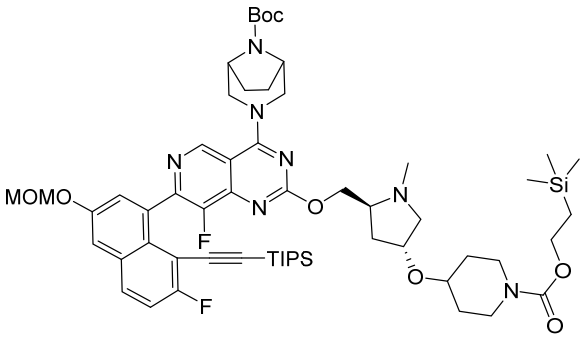
A una solución de [(2S,4R)-4-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (2 g, 7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron paladio al 10 % sobre carbono (500 mg, 0.7 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % (464.39 mg, 0.7 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno varias veces, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.2 g, 85 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 214.17 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-[(3R,5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-3-il]oxipiperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



A una solución de [(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metanol (1.9 g, 9 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron trietilamina (3.7 ml, 27 mmol) y carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetilo (2.30 g, 8.9 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (25 %-55 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 8 min) para dar el compuesto del título (1.02 g, 32 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 359.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 4.37 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.06 - 0.00 (m, 9H).

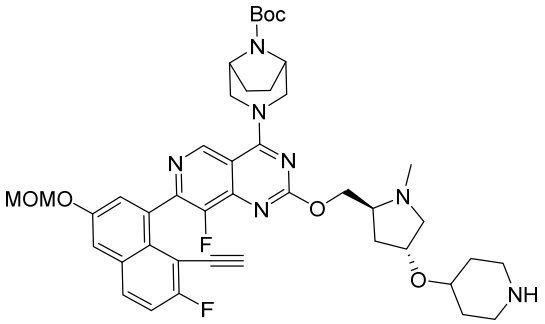
Etapa 7: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (4.3 g, 5 mmol) y 4-[(3R,5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-3-il]oxipiperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (1.91 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C se le añadió terc-butóxido de litio (2.2 M, 9.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (55 % a 85 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante

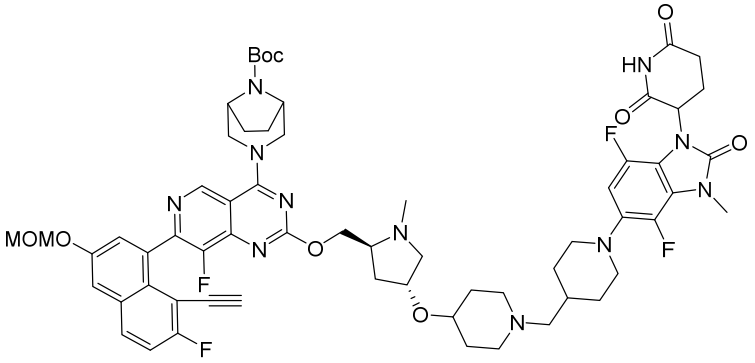
20 min) para proporcionar el compuesto del título (2.6 g, 45 %, sal de ácido fórmico) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1101.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.36 - 5.24 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.3, 10.8 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.34 (*J* = 3.9, 6.1, 9.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 9H), 0.95 - 0.78 (m, 18H), 0.55 (quin, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.10 -0.02 (m, 9H).

Etapa 8: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8- fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



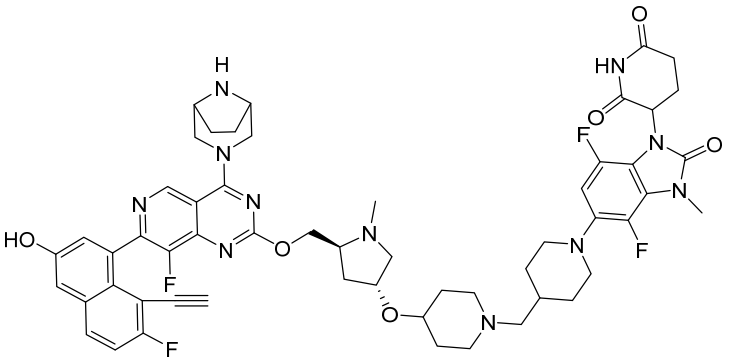
A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (0.67 ml, 18 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (10 %-40 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 89 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 800.5 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8- fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.2 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (100 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (2 ml) e isopropanol (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (32 mg, 0.2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (158 mg, 0.7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 84 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 596.2 $[M/2+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 3H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 9H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 11H), 1.33 - 1.21 (m, 2H).

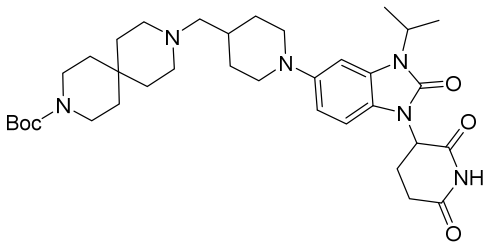
Etapa 4: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (2 % a 32 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (80.2 mg, 32 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1046.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 1.97 (m, 7H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 8H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H).

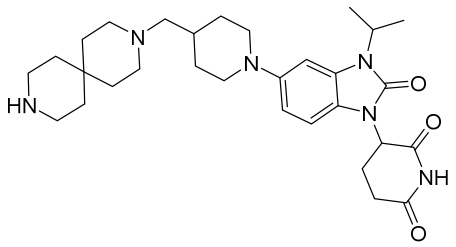
Ejemplo 48: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 202)

Etapa 1: Preparación de 9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d] imidazol-5-il) piperidin-4-carbaldehído (800 mg, 2 mmol) y 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg, 2 mmol) en diclorometano (8 ml) y dimetilsulfóxido (8 ml) se le añadió ácido acético (0.2 ml, 4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (851 mg, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo, después 0 a 15 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 78 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 637.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 - 8.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.20 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 7.2, 1Etapa 6: Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.95 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.73 (br s, 3H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.46 (s, 13H).

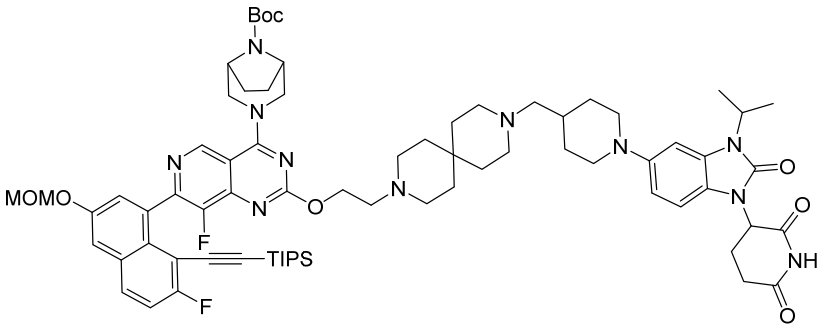
Etapa 2: Preparación de 3-(5-(4-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml, 67 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para

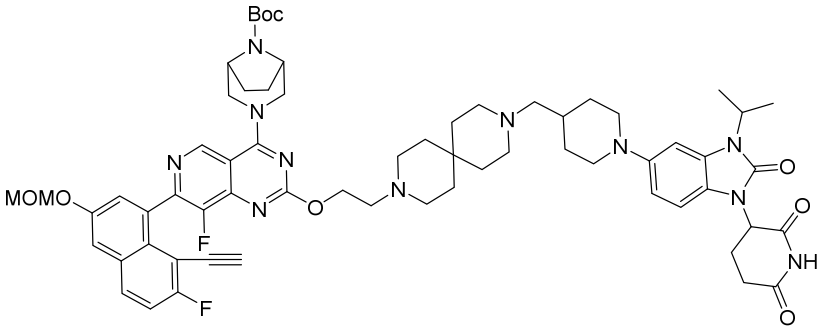
proporcionar el compuesto del título (1 g, 97 %, sal de TFA) como un aceite rosa. LC/MS (ESI) *m/z*: 537.5 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)etoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



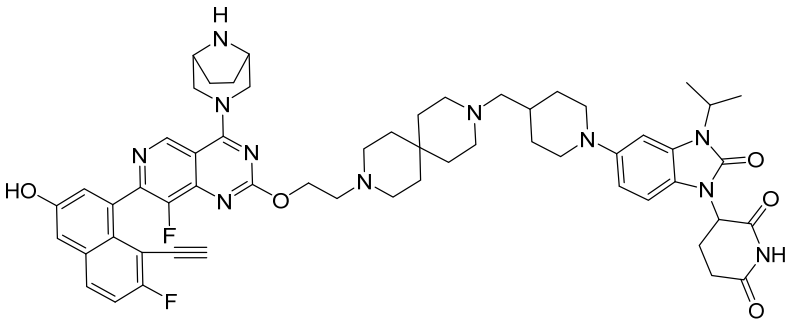
A una solución de trifluoroacetato de 3-(5-(4-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona (1.0 g, 1.5 mmol) en diclorometano (10 ml) e isopropanol (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.5 ml, 3 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Después se le añadieron ácido acético (0.2 ml, 3 mmol) y (1*R*,5*S*)-3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido [4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.23 g, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (651 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo, después 0 a 15 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, 68 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1323.0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)etoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoxi metoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)etoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g, 1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió fluoruro de cesio (3.22 g, 21 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (12 % a 42 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (620 mg, 50 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1166.8 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona

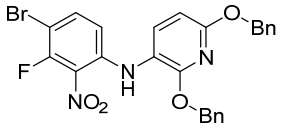


A una solución de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(9-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)etoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoxi metoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (7 ml)

se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (30 ml), se filtró y la torta de filtración se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina para ajustar el pH a 7. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 28 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (235.6 mg, 38 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1023.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.26 (br dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.48 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.74 (br t, *J* = 1Etapa 6: Hz, 2H), 3.53 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 5H), 2.47 (br d, *J* = Etapa 2: Hz, 5H), 2.32 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.44 (br d, *J* = 6.8 Hz, 15H), 1.31 - 1.18 (m, 3H).

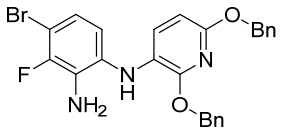
Ejemplo 49: Síntesis de 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 203)

Etapa 1: Preparación de 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-3-fluoro-2-nitro-fenil)piridin-3-amina



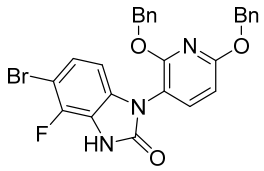
A una solución de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (4.9 g, 16 mmol) y 1-bromo-2,4-difluoro-3-nitro-benceno (3.81 g, 16 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió DIEA (4.2 ml, 24 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (6 x 20 ml) seguido de salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 3 % después hasta 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (5.09 g, 49 %) como un sólido marrón oscuro. LC/MS (ESI) *m/z*: 524.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-benceno-1,2-diamina



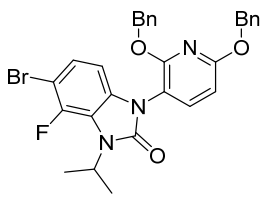
A una solución de 2,6-dibenciloxi-N-(4-bromo-3-fluoro-2-nitro-fenil)piridin-3-amina (5 g, 9 mmol) en isopropanol (80 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añadieron cloruro de amonio (4.08 g, 76 mmol) y hierro (2.66 g, 48 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). El filtrado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 3 % después hasta 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3.59 g, 64 %) como un sólido rosa. LC/MS (ESI) *m/z*: 496.1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-fluoro-1H-bencimidazol-2-ona



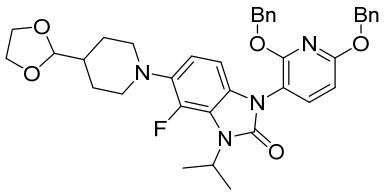
A una solución de 4-bromo-N1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-benceno-1,2-diamina (3.6 g, 7.2 mmol) y trietilamina (3.01 ml, 22 mmol) en THF (60 ml) se le añadió CDI (3.50 g, 22 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con clorometano (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 20 ml) seguido de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo/MTBE (1/1, 30 ml) para proporcionar 2.7 g de producto. La solución filtrada se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 30 % de THF en éter de petróleo durante 16 min) para proporcionar 0.78 g de producto. En total, se obtuvieron 3.48 g (93 %) del compuesto del título como un sólido rosa. LC/MS (ESI) *m/z*: 522.0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-4-fluoro-3-isopropil-bencimidazol-2-ona



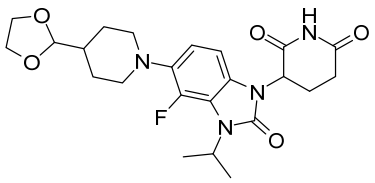
A una solución de 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-fluoro-1H-bencimidazol-2-ona (3.1 g, 6 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron carbonato de cesio (4.85 g, 15 mmol) y 2-yodopropano (1.8 ml, 18 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (7 x 30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 8 min) para proporcionar el compuesto del título (3.01 g, 87 %) como un sólido aceitoso amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 564.1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-bencimidazol-2-ona



A una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-4-fluoro-3-isopropil-bencimidazol-2-ona (1.0 g, 1.8 mmol) y 4-(1,3-dioxolano-2-il)piperidina (559 mg, 3.6 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadieron t-BuONa (513 mg, 5.3 mmol) y BrettPhos Pd G3 (242 mg, 0.3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3X), después se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se suspendió en diclorometano (50 ml) y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15 % después hasta 17 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (460 mg, 30 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 639.5 $[M+H]^+$.

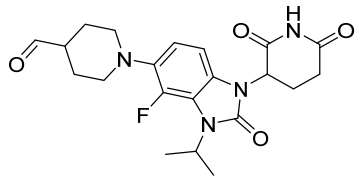
Etapa 6: Preparación de 3-[5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-bencimidazol-2-ona (460 mg, 0.7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 10 % en

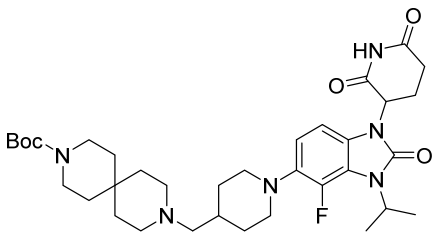
carbono (0.19 g) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3X), después se agitó a 50 °C durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla se filtró, se lavó con THF (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (364 mg, 85 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 461.2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído



A una solución de 3-[5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (330 mg, 0.7 mmol) en acetona (4.0 ml) se le añadió una solución acuosa de HCl 3 M (3.8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Después se le añadió otra solución acuosa de HCl 3 M (2.5 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida, después se le añadió solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8, y la mezcla se extrajo con metanol/diclorometano (1:10, 3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (272 mg, 80 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 417.1 $[M+H]^+$.

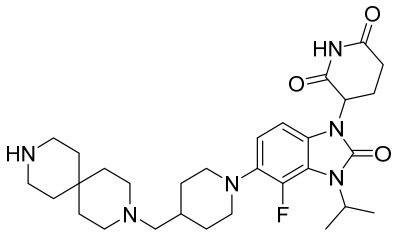
Etapa 8: Preparación de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (400 mg, 1 mmol) y 3, 9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (318 mg, 1 mmol) en diclorometano (5.0 ml) e isopropanol (5.0 ml) se le añadieron ácido acético (0.3 ml, 5 mmol) y 2-metilpiridina borano (411 mg, 3.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Después se le añadió trietilamina para ajustar el pH a 8, y la mezcla

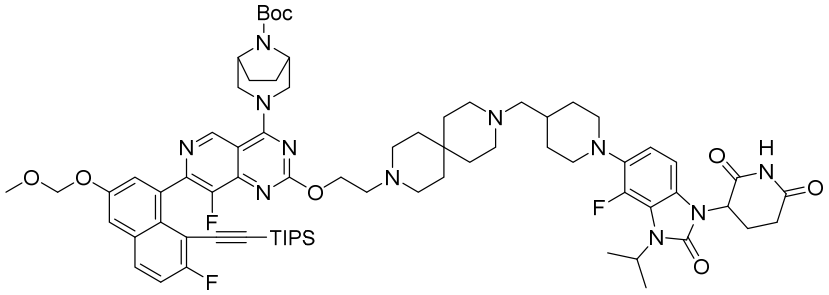
resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 6 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (464 mg, 70 %) como una espuma blanca. LC/MS (ESI) *m/z*: 655.7 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 9-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (464 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (5.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó con éter de petróleo (15 ml x 2) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, crudo, sal de 3 HCl) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 555.5 $[M+H]^+$.

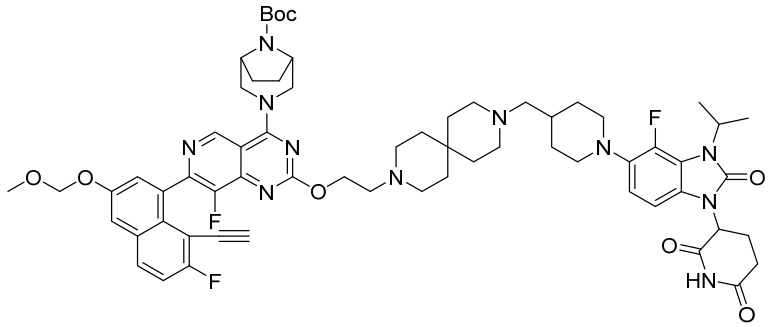
Etapa 10: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (440 mg, 0.4 mmol, 3 HCl) en diclorometano (5.0 ml) y DMSO (2.5 ml) se le añadieron acetato de sodio (341 mg, 4 mmol), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (556 mg, 0.4 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (367 mg, 1.7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con solución

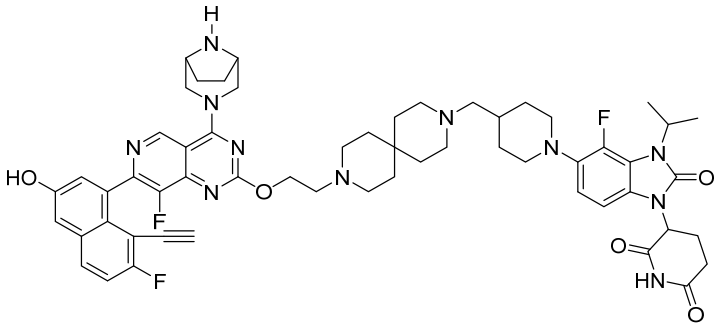
saturada de bicarbonato de sodio (5.0 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 10 ml) seguido de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 6 % de metanol en diclorometano durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (588 mg, 52 %) como una espuma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1341.9 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (588 mg, 0.4 mmol) en DMF (6.0 ml) se le añadió fluoruro de cesio (333 mg, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5.0 ml x 6) seguido de salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (488 mg, 54 %) como una espuma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1184.7 $[M+H]^+$.

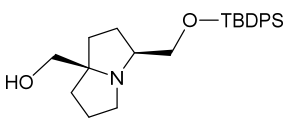
Etapa 12: Preparación de 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (488 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (30 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (30 % a 70 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (138.6 mg, 32 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.54 (m, 5H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.32 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.87 (br d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (br s, 8H), 1.51 (br d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.48 (br s, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 2H).

Ejemplo 50: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 204)

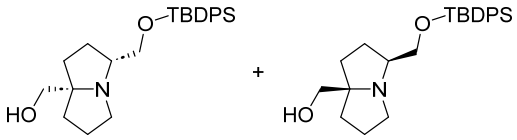
Etapa 7: Preparación de *cis*-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol



A una solución agitada de 3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-carboxilato de metilo (1.0 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió hidruro de litio y

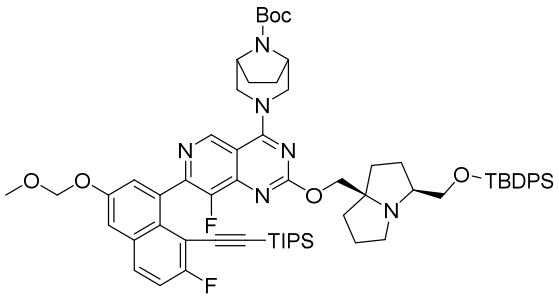
aluminio (104 mg, 2.7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (0.1 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio (0.1 ml, 15 % en peso) y agua (0.3 ml) secuencialmente a 0 °C. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (477 mg, 48 %) como un aceite blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 410.3 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de [(3R,8S)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol y [(3S,8R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol



Se purificó *cis*-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (500 mg) mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm*30 mm,10 um); [0.1 %NH_3H_2O-IPA], 35 %) para proporcionar el primer enantiómero eluido [(3R,8S)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (240 mg, 46 %) como un aceite incoloro, y después el enantiómero eluido posteriormente [(3S,8R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (265 mg, 49 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 410.3 $[M+H]^+$.

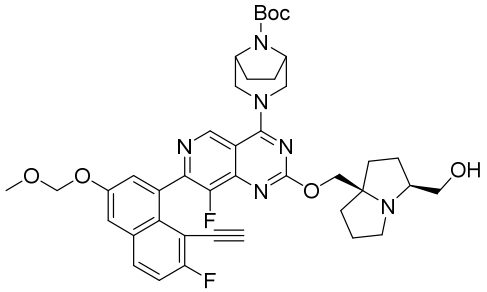
Etapa 9: Preparación de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0.6 mmol), tamices moleculares 4A (500 mg) y [(3S,8R)-3-[[terc-

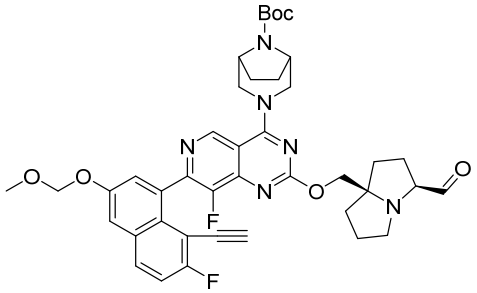
butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (249 mg, 0.6 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0 °C se le añadió t-BuONa (146 mg, 1.5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa de HCl 0.2 M (8 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 18 min) para proporcionar el compuesto del título (294 mg, 39 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1151.5 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



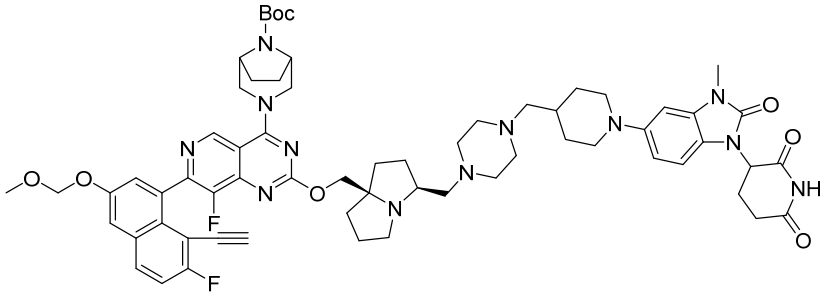
A una solución de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (294 mg, 0.3 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió fluoruro de cesio (310 mg, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 2 % después hasta 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 78 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 757.3 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-formil-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de DMSO (413 µl) y diclorometano (2 ml) a -67 °C se le añadió gota a gota una solución de dicloruro de oxalilo (290 µl, 3.3 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se le añadió gota a gota 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-(hidroximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -67 °C durante 30 min. Después se añadió trietilamina (2.3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -67 °C durante 20 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (498 mg, crudo) en diclorometano (3 ml) como una solución amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 773.2 $[M+H_3O]^+$.

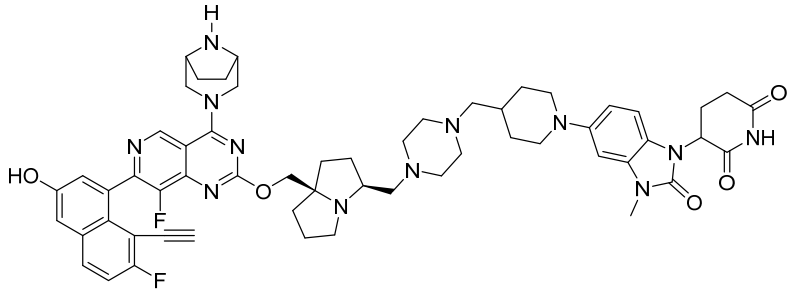
Etapa 12: Preparación de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (275 mg, 0.6 mmol) y 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-formil-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (376 mg, 0.5 mmol) en diclorometano

(15 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (264 mg, 1.3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (255 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1179.5 $[M+H]^+$.

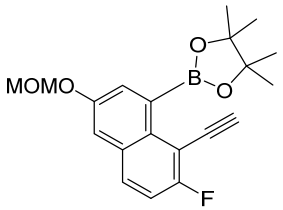
Etapa 13: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (255 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (2.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.0 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (6 ml) y se filtró. La torta de filtración pegajosa se diluyó con THF (50 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (18 % a 58 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (114.0 mg, 50 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1035.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 3.2, 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.57 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.31 (m, 12H), 2.27 - 2.06 (m, 5H), 1.99 - 1.65 (m, 13H), 1.44 - 1.27 (m, 2H).

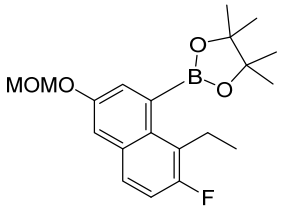
Ejemplo 51: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 205)

Etapa 1: Preparación de 2-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (5.0 g, 10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se le añadió fluoruro de cesio (29.64 g, 195 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 después 4:1) para proporcionar el compuesto del título (3.3 g, 95 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 356.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

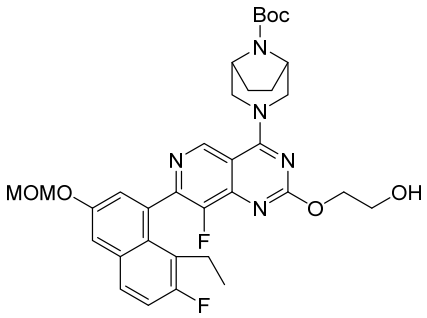
Etapa 2: Preparación de 2-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Una mezcla de 2-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.3 g, 9 mmol) y óxido de platino/aluminio (0.3 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) se añadió a un reactor de química de flujo FLV1 a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 10 min a 20 °C. El regulador de contrapresión se estableció en 0.5 MPa, el régimen de flujo de P1 fue de 0.5 ml/min, el régimen de flujo de hidrógeno fue de 20 ml/min, y la mezcla de reacción

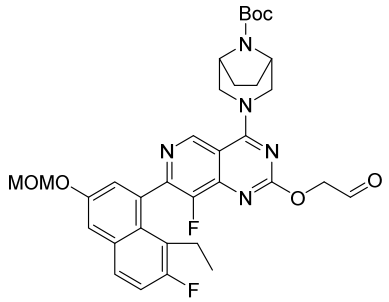
se agitó a 40 °C durante 20 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 45 %) como una goma amarilla clara. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 5.41 - 5.26 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 12H), 1.32 - 1.25 (m, 3H).

Etapa 3: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



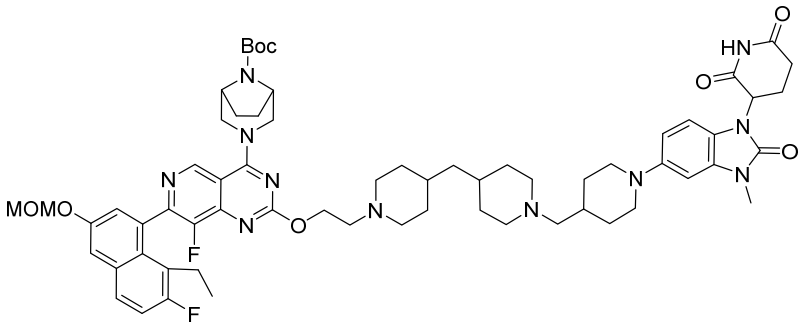
Una mezcla de 2-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (524 mg, 1.45 mmol), 3-[7-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1.3 mmol), fosfato de potasio (842 mg, 4 mmol) y CataCXium A Pd G3 (97 mg, 0.1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó y desgasificó con nitrógeno (3X), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 después 4:1) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 60 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 652.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.40 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 3.62 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.16 (ddd, J = 2.8, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.69 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de dimetilsulfóxido (156 mg, 2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (0.1 ml, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) a -65 °C, y la mezcla se agitó a -65 °C durante 30 min. Después se le añadió gota a gota 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó a -65 °C durante 0.5 h. Después se le añadió trietilamina (0.5 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 30 min, después se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 650.2 $[M+H]^+$.

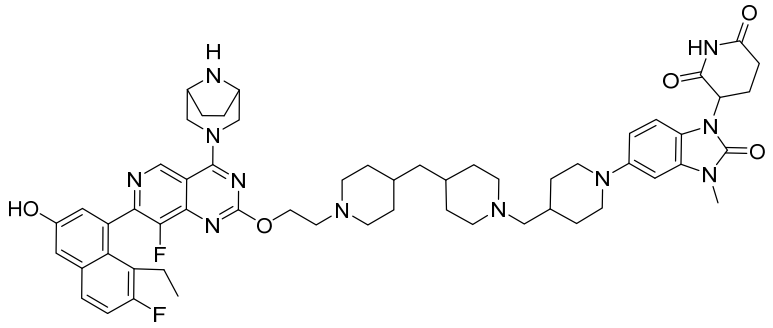
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (450 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) y 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-

il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (899 mg, 1.4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (439.69 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (590 mg, 73 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1170.9 $[M+H]^+$.

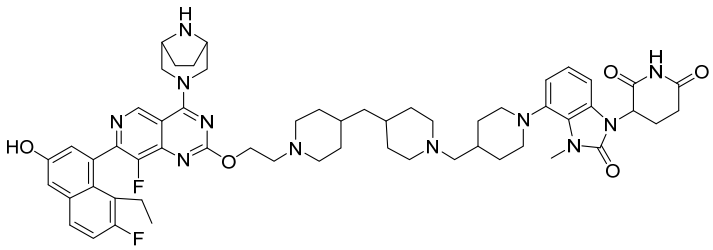
Etapa 6: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (30 ml) y se filtró bajo una atmósfera de nitrógeno. La torta filtrada se diluyó con dimetilsulfóxido (4 ml) y *N*,*N*-diisopropiletilamina para ajustar el pH a 7. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 12 min) para proporcionar el compuesto del título (181.7 mg, 42 %, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1026.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 4H), 3.92 - 3.66 (m, 4H), 3.57 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.57 (m, 6H),

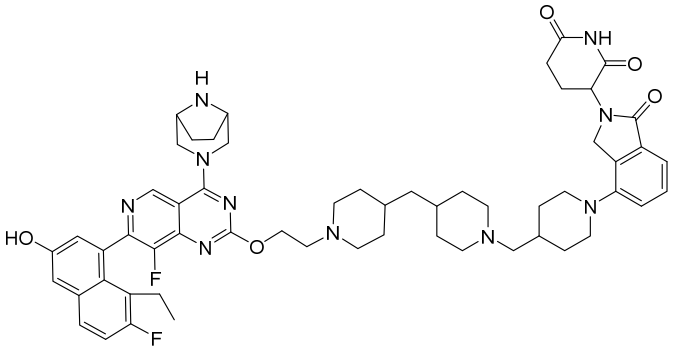
2.42 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 6H), 1.84 - 1.72 (m, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 5H), 1.40 - 1.02 (m, 10H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 52: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 172)



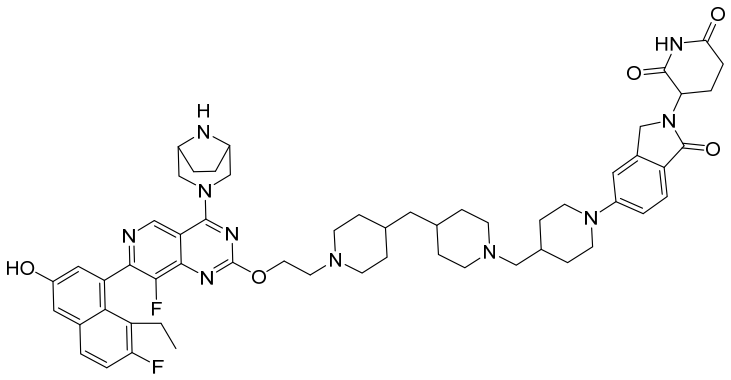
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1026.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 4H), 3.92 - 3.66 (m, 4H), 3.57 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.57 (m, 6H), 2.42 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 6H), 1.84 - 1.72 (m, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 5H), 1.40 - 1.02 (m, 10H), 0.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 53: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 137)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1011.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 5H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 5H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 5H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 7H), 1.66 - 1.58 (m, 4H),1.42 - 1.17 (m, 6H), 1.15 - 1.05(m, 4H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H).

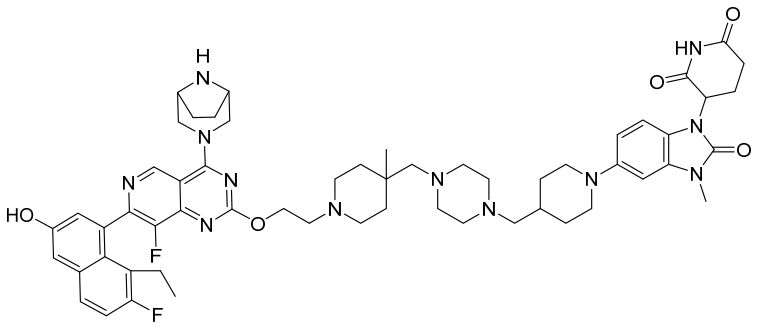
Ejemplo 54: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 86)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1011.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 4H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.85 (br d, J = 12.8 Hz, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 5H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m,

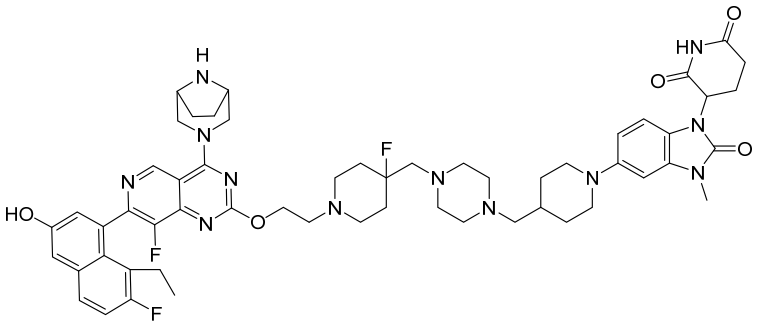
1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.80 - 1.64 (m, 7H), 1.58 (br d, J = 11.6 Hz, 4H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 0.99 (m, 8H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 55: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 180)



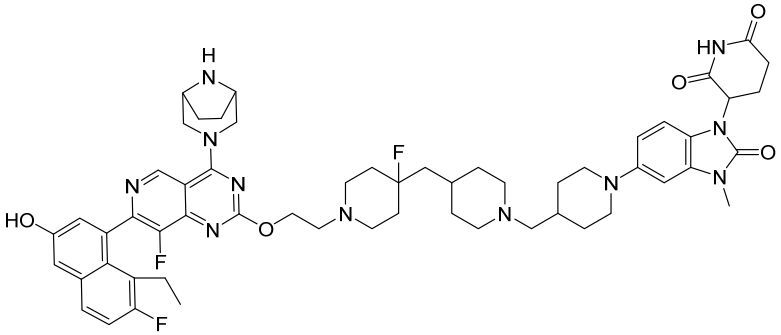
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1041.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.07 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 4H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.56 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00 - 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.47 (br d, J = 4.0 Hz, 7H), 2.41 - 2.27 (m, 8H), 2.20 - 2.03 (m, 6H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (br d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 56: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 181)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido rosa). LC/MS (ESI) *m/z*: 1045.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 3.70 - 3.60 (m, 5H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 5H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 6H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 5H), 1.68 (s, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.22 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 57: Síntesis ilustrativa de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 182)

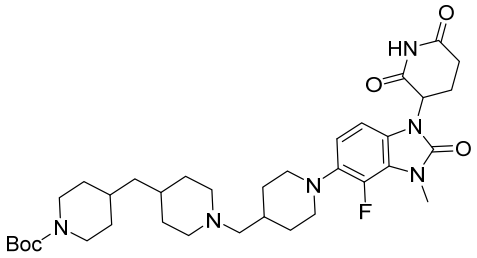


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-

dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1045.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (br dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 3H), 3.57 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 10H), 1.57 - 1.43 (m, 3H), 1.24 (q, *J* = 10.8 Hz, 3H), 0.73 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

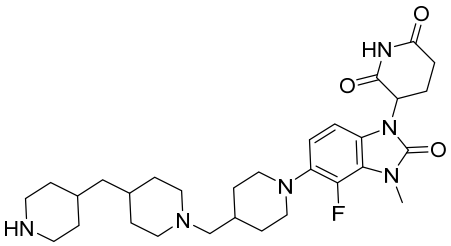
Ejemplo 58: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 206)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



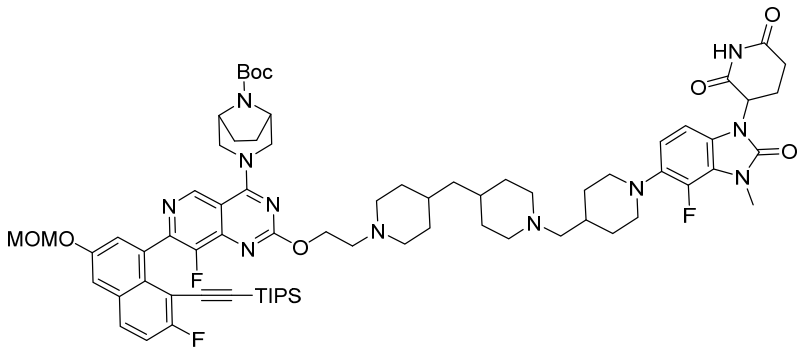
A una solución de acetato de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (344 mg, 1 mmol) en diclorometano (4 ml) y dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.15 ml, 0.9 mmol), ácido acético (70 mg, 1 mmol), 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (300 mg, 0.8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (409 mg, 1.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 79 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 655.6 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-fluoro-3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



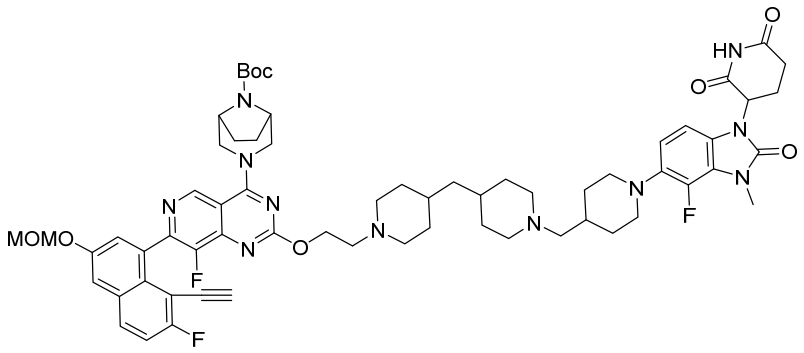
A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml, 27 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 25 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 78 %, sal de TFA) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



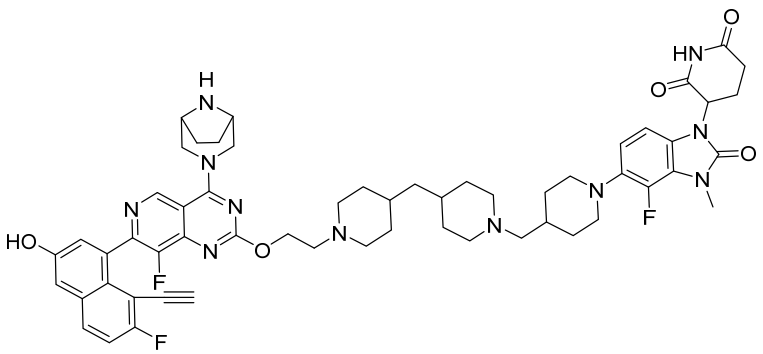
A una solución de trifluoroacetato de 3-[4-fluoro-3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (230 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml) e isopropanol (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.7 ml, 0.4 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (219 mg, 1 mmol), y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftilo]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (303 mg, 0.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 7/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 65 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1342.1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió fluoruro de cesio (918 mg, 6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (23 % a 43 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 96 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1184.9 $[M+H]^+$.

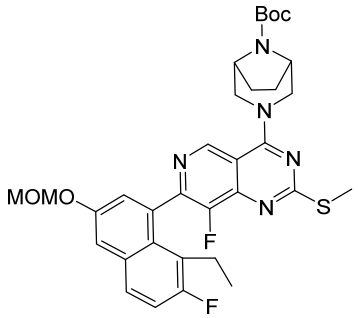
Etapa 5: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.9 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.25 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (62.8 mg, 39 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 7.98 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.88 - 6.80 (m, 1 H), 6.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.33 (br dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1 H), 4.54 - 4.43 (m, 3 H), 4.36 (br d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.73 - 3.60 (m, 4 H), 3.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 3.21 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 2.97 - 2.81 (m, 5 H), 2.74 - 2.57 (m, 6 H), 2.43 (br dd, *J*=3.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.20 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 – 1.96 (m, 3 H), 1.90 (br t, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 1.81 - 1.70 (m, 6 H), 1.59 (br d, *J* = 11.2 Hz, 5 H), 1.35 - 1.22 (m, 4 H), 1.10 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

Ejemplo 59: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 207)

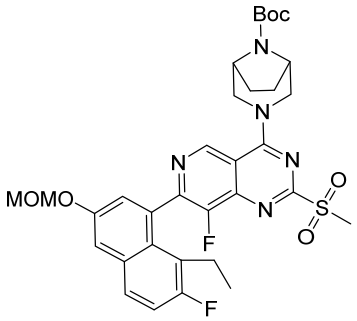
Etapa 1: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoxi metoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-(7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1.1 mmol) y 2-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1.3 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se le añadieron fosfato de potasio (724 mg, 3.4 mmol) y

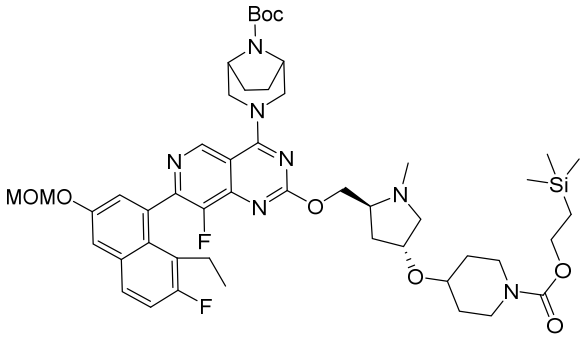
metanosulfonato(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (83 mg, 0.1 mmol), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, la solución filtrada se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (627 mg, 89 %) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) m/z: 638.3 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



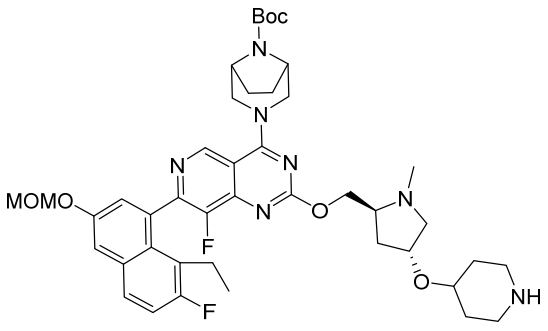
A una mezcla de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-metilsulfanilpirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (627 mg, 0.98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se le añadieron tamices moleculares (4A, 627 mg), y la mezcla se agitó durante 4 h, seguido de la adición de oxona (1.81 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró, la solución filtrada se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 58 %) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 670.2 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoxi metoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[[1-(2-trimetilsilil etoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



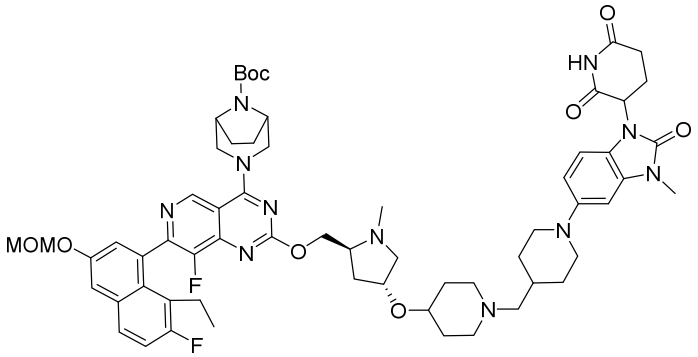
A una mezcla de 4-[(3R,5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-3-il]oxipiperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (221 mg, 0.6 mmol) y tamices moleculares 4A (6 ml) a 0 °C se le añadió terc-butóxido de litio (1 M, 1.63 ml) seguido de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (365 mg, 0.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (45 % -75 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 30 %) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 948.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.60 - 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.18 (m, 3H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 5H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 0.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.69 (t, J = 7.2 Hz, 3H), -0.03 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoxi metoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[[1-(2-trimetilsilil etoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (157 mg, 0.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 25 °C se le añadió fluoruro de cesio (251 mg, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) seguido de diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (128 mg, crudo) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 804.3 $[M+H]^+$.

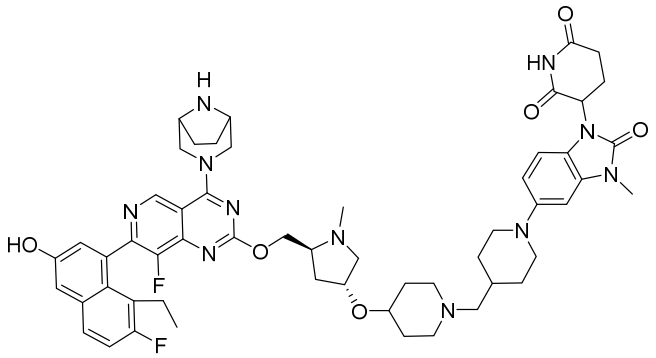
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de formiato de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (3 ml) e isopropanol (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (29 mg, 0.2 mmol), ácido acético (17 mg, 0.3 mmol), 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (77 mg, 0.2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 4/1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 68 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1158.9 $[M+H]^+$.

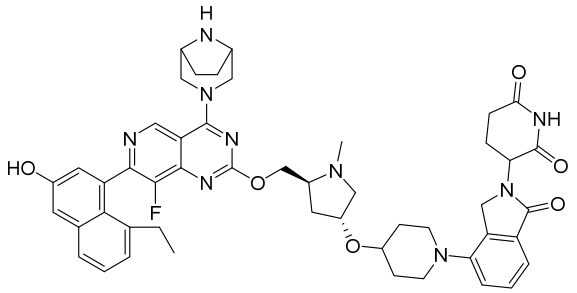
Etapa 6: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-

il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



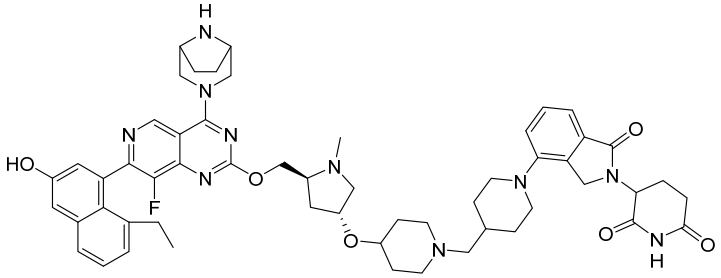
A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.25 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 25 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (64.2 mg, 46 %, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1014.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 3H), 4.27 (dt, *J* = 6.0, 11.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 9H), 3.50 - 3.37 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.79 (br t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.68 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 60: Síntesis de 3-[4-(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 118)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 884.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 4H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 5H), 2.95 - 2.77 (m, 5H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.69 - 1.54 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

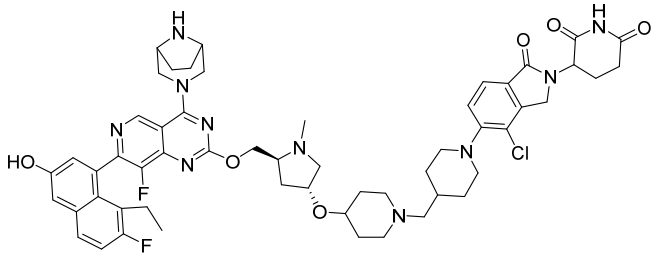
Ejemplo 61: Síntesis de 3-(4-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 139)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco). LC/MS (ESI) *m/z*: 981.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 - 10.96 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J

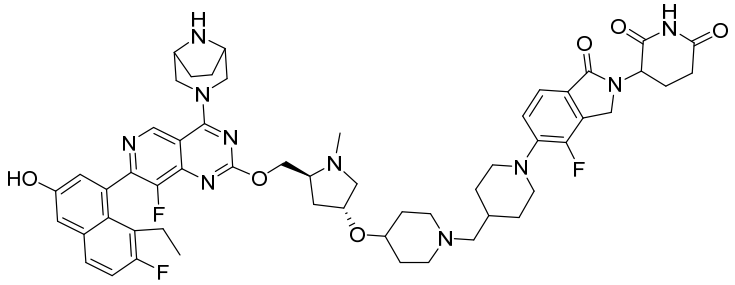
= 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 62: Síntesis de 3-(4-cloro-5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 177)



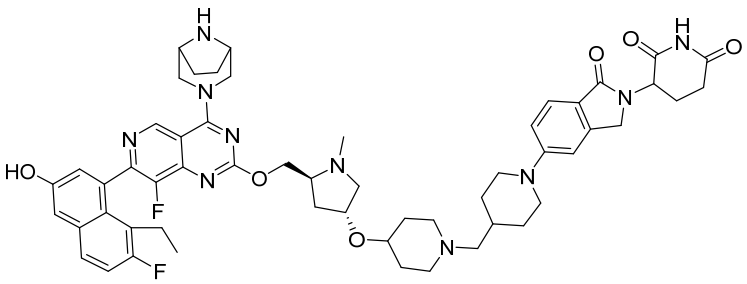
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1033.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 (br t, *J* = 15.2 Hz, 3H), 4.45 - 4.35 (m, 3H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.80 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 3H), 3.26 (br dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.82 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.59 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.44 (br dd, *J* = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 3H), 1.98 (br dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 1.89 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 7H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.29 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 63: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 178)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1017.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.07 (br dd, *J* = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.47 (br d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 5H), 3.47 (br s, 2H), 3.35 - 3.19 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (br t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 8H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)

Ejemplo 64: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 85)

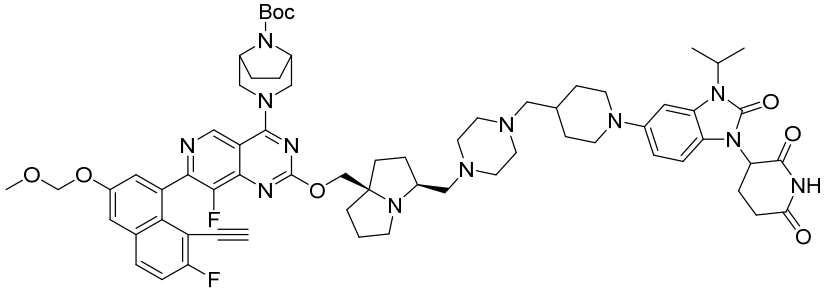


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido

fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1000.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 3H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.95 - 3.67 (m, 7H), 3.39 - 3.23 (m, 2H), 2.96 - 2.70 (m, 6H), 2.59 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 6H), 2.28 - 2.04 (m, 7H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 9H), 1.53 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 3H)

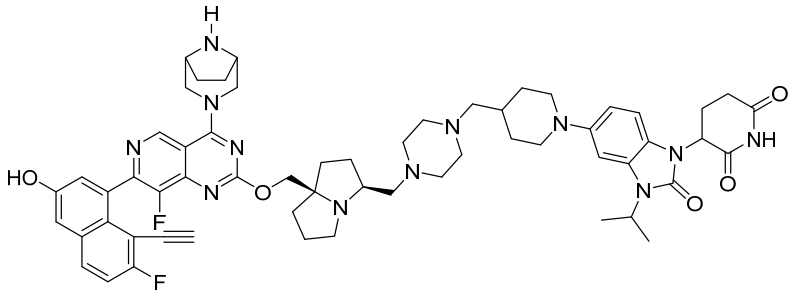
Ejemplo 65: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 208)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (257.6 mg, 0.6 mmol) y 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-formil-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (415 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (15 ml) y DMSO (2.0 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (291 mg, 1.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio (10 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (7 x 10 ml) seguido de salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (379.8 mg, 57 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1207.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona

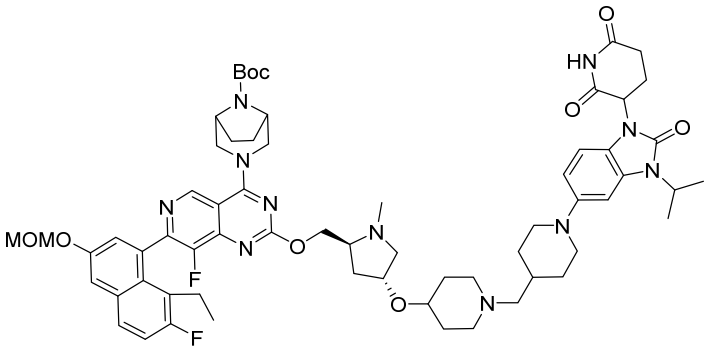


A una solución de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo (3 x 20 ml), retirando cada vez el sobrenadante. Después el material restante se diluyó con THF (50 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de trietilamina. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (24 % a 64 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (124.7 mg, 38 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1063.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (m, *J* = 2.4, 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.78 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 3H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 4H), 3.52 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 4H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.62 - 2.34 (m, 9H), 2.27 - 2.06 (m, 5H), 1.96 - 1.62 (m, 13H), 1.54 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 6H), 1.44 - 1.29 (m, 2H).

Ejemplo 66: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 209)

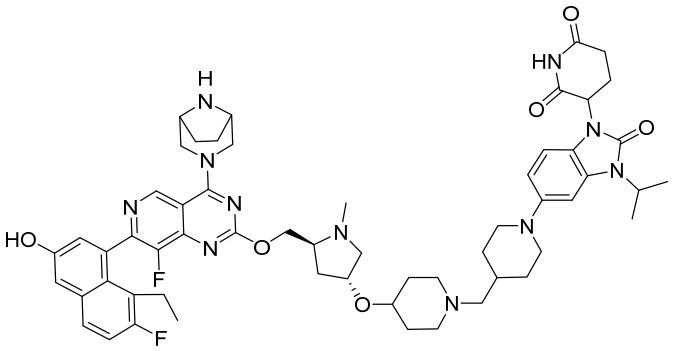
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etil-7-

fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de formiato de 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (3 ml) e isopropanol (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (29.2 mg, 0.2 mmol), ácido acético (17 mg, 0.3 mmol), 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (90 mg, 0.2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.6 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 4/1) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 62 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1187.0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona

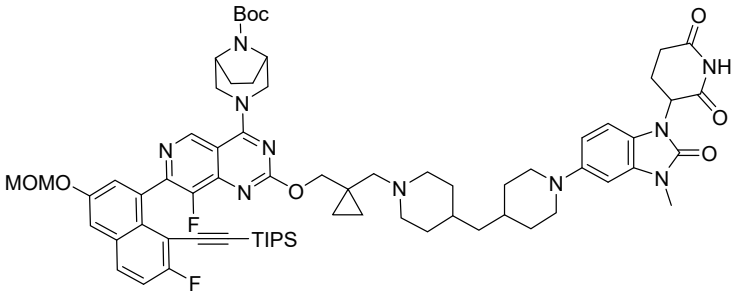


A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.4 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 25 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (51.1 mg, 30 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1042.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 5.26 (br dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.58 (m, 1H), 4.58 (td, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 3H), 4.27 (td, *J* = 5.6, 11.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.11 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 5H), 3.54 (br d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 2.87 (br dd, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H), 2.79 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 4H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.99 (br d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.88 (dt, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 2H), 1.79 (br t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 8H), 1.23 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 0.73(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 67: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 210)

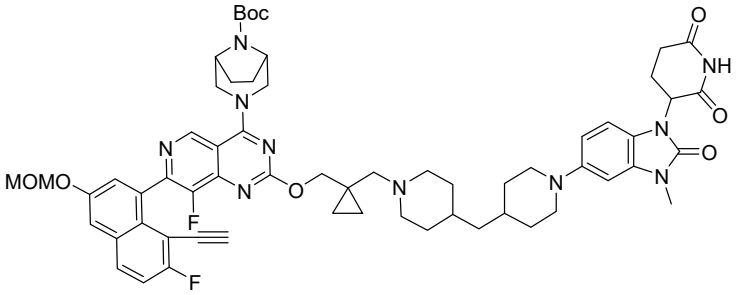
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de trifluoroacetato de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (400 mg, 0.7 mmol) y 3-[8-fluoro-7 -[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(1-formilciclopropil)metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (669 mg, 0.8 mmol) en

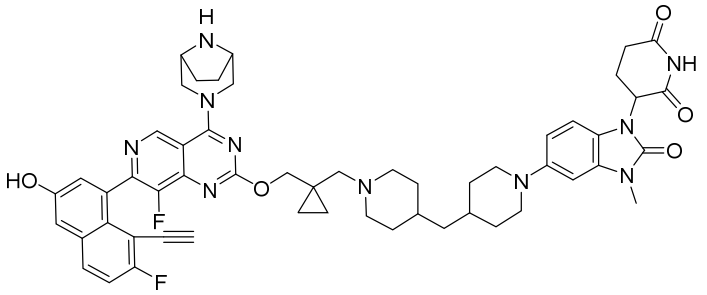
diclorometano (10 ml) e isopropanol (10 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.4 ml, 2.2 mmol) y 2-metilpiridina borano (232 mg, 2.17 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (30 % a 60 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 20 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1266.0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-[2-[[1-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0.1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (432 mg, 2.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (25 % a 55 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (132 mg, 84 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1110.0 $[M+H]^+$.

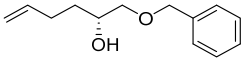
Etapa 3: Preparación de 3-{5-[4-({1-[(1-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}ciclopropil)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (132 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (10 ml) y se filtró. La torta de filtración se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 12 min) para proporcionar el compuesto del título (56.8 mg, 43 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 965.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 5H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.88 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.59 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.33 (d, J = Etapa 2: Hz, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 5H), 0.64 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

Ejemplo 68: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 211)

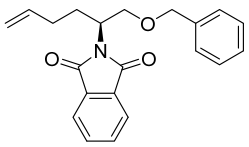
Etapa 1: Preparación de (2*R*)-1-benciloxihex-5-en-2-ol



A una mezcla de (2*R*)-2-(benciloximetil)oxirano (38.4 ml, 253 mmol) en THF (500 ml) se le añadió CuI (4.81 g, 25 mmol), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Después se le añadió gota a gota alil(cloro)magnesio (2.0 M, 500 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso (500 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo

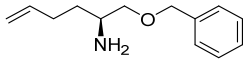
(500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (46.36 g, crudo) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 207.1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-[(1*S*)-1-(benciloximetil)pent-4-enil]isoindolin-1,3-diona



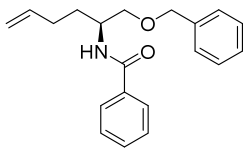
A una mezcla de (2*R*)-1-benciloxihex-5-en-2-ol (29.36 g, 142 mmol), isoindolin-1,3-diona (25.0 g, 170 mmol) y PPh_3 (44.0 g, 168 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se le añadió DIAD (33.0 ml, 170 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (36.47 g, 63 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 336.1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (2*S*)-1-benciloxihex-5-en-2-amina



A 2-[(1*S*)-1-(benciloximetil)pent-4-enil]isoindolin-1,3-diona (54.66 g, 163 mmol) en etanol (550 ml) se le añadió hidrazina monohidratada (16.28 ml, 335 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato de amonio (250 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de amonio (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*)-1-benciloxihex-5-en-2-amina (31.54 g, crudo) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 206.0 $[M+H]^+$.

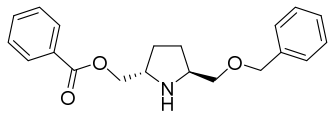
Etapa 4: Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(benciloximetil)pent-4-enil]benzamida



A (2*S*)-1-benciloxihex-5-en-2-amina (31.54 g, 154 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió trietilamina (64.0 ml, 461 mmol), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Después se le añadió gota a gota cloruro de bencilo (17.85 ml, 154 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se lavó con agua (300 ml x 2), después salmuera (300 ml x 2), se secó sobre sulfato

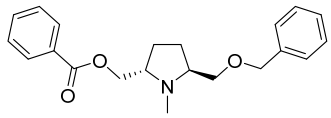
de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (44.11 g, 76 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 310.0 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(benciloximetil)pirrolidin-2-il]metilo



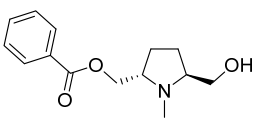
A *N*-[(1*S*)-1-(benciloximetil)pent-4-enil]benzamida (44.11 g, 117 mmol) en acetonitrilo (1500 ml) y agua (500 ml) se le añadió yodo (89.45 g, 352 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (500 ml), después se extrajo con acetato de etilo (1 l x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (1 L x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (36.33 g, 90 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 326.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 - 9.32 (m, 1H), 8.07 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 2H).

Etapa 6: Preparación de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(benciloximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo



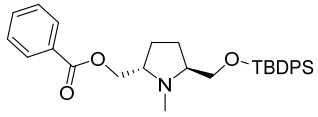
A una mezcla de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(benciloximetil)pirrolidin-2-il]metil (29.5 g, 86 mmol) y formaldehído al 37 % (19.2 ml, 258 mmol) en *i*PrOH (300 ml) y diclorometano (300 ml) se le añadieron ácido acético (19.7 ml, 344 mmol) y 2-metilpiridina borano (46.0 g, 431 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título (47.64 g, crudo) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 340.0 $[M+H]^+$

Etapa 7: Preparación de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo



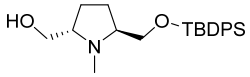
A una solución de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(benciloximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo (30 g, 57 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió BBr_3 (25.5 ml, 265 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se concentró a presión reducida para eliminar el CH_2Cl_2. El residuo se extrajo con MTBE (500 ml x 3), y el pH de la capa acuosa se ajustó a 8 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa resultante se extrajo después con CH_2Cl_2/CH_3OH (500 ml x 3, V/V = 10:1), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-4 % después hasta 10 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (9.25 g, 60 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 249.9 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo



A benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo (9.25 g, 34 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadieron imidazol (2.79 g, 41 mmol) y TBDPSCl (9.68 ml, 38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (100 ml x 3) seguido de salmuera (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % después hasta 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (16.5 g, 97 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 488.0 $[M+H]^+$.

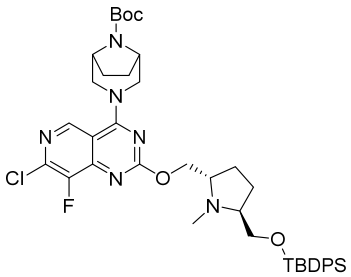
Etapa 9: Preparación de [(2*S*,5*S*)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol



A benzoato de [(2*S*,5*S*)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metilo (16.5 g, 33 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidróxido de litio hidratado (6.96 g, 166 mmol) en agua (60 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 72 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-4 % después hasta 10 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título

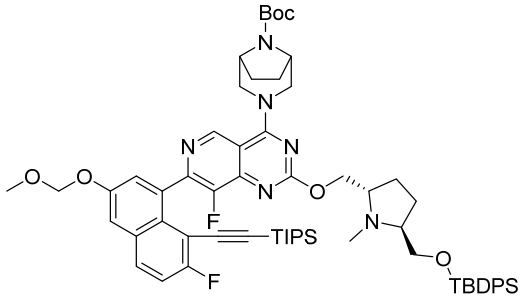
(11.8 g, 89 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 384.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.63 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 3.76 - 3.62 (m, 3H), 3.45 (dd, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 3.27 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.00 (td, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

Etapa 10: Preparación de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



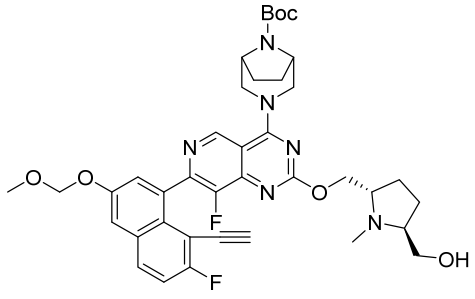
A una solución de 3-(2,7-dicloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 2 mmol) y [(2S,5S)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (895 mg, 2 mmol)] en dioxano (20 ml) se le añadieron tamices moleculares 4 A (1 g), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Después se le añadió terc-butóxido de sodio (561 mg, 5.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-21 % de tetrahidrofurano en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1.25 g, 69 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 775.2 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-cloro-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1.39 g, 2 mmol) y 2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]etinil-triisopropil-silano (1.01 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se le añadieron K_3PO_4 (1.14 g, 5 mmol) y CataCXium A Pd G3 (130 mg, 0.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo durante 25 min) para proporcionar el compuesto del título (1.57 g, 78 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1125.9 $[M+H]^+$.

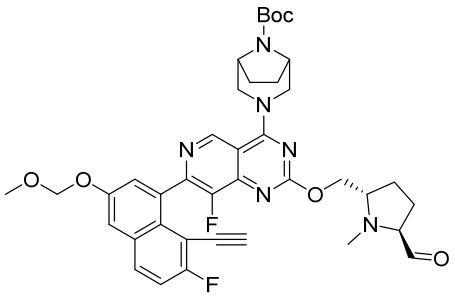
Etapa 12: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (1.57 g, 1.4 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió fluoruro de cesio (2.12 g, 14 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (3 x 30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y

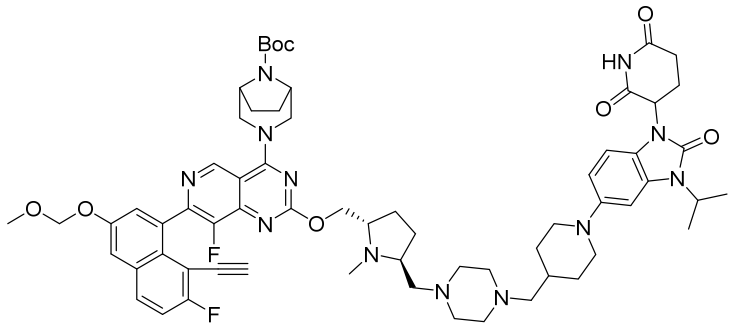
se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0.825 g, 81 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 731.3 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,5S)-5-formil-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



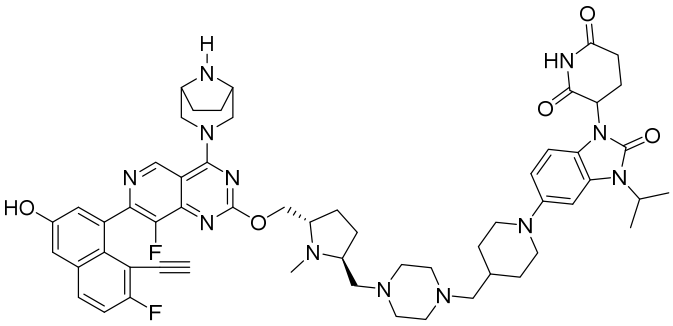
A DMSO (352 mg, 4.5 mmol) en diclorometano (5 ml) a -67 °C se le añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (429 mg, 3.4 mmol) en diclorometano (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Después, se añadió gota a gota 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (412 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (1.5 ml), y la mezcla se agitó a -67 °C durante 30 min. Después se le añadió gota a gota trietilamina (2.4 ml, 17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -67 °C durante 15 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (410 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 747.3 $[M+H_3O]^+$.

Etapa 14: Preparación de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,5S)-5-formil-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0.6 mmol) y 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (298 mg, 0.6 mmol, sal de HCl) en diclorometano (15 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (298 mg, 1.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 10 % de alcohol metílico en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 55.67 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1181.9 $[M+H]^+$.

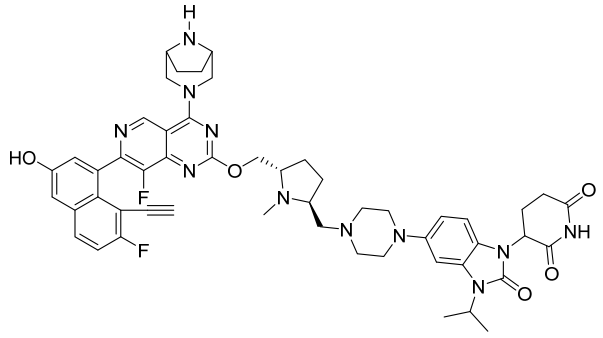
Etapa 15: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml)

se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (10 ml), se filtró y se lavó con éter de petróleo (2 x 10 ml). La torta de filtración se disolvió con THF (10 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (18 %-58 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 32 min) para proporcionar el compuesto del título (123.2 mg, 39 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 1037.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 5H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 3.53 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.22 - 3.21 (m, 1H), 3.26 - 2.86 (m, 6H), 2.56 - 2.39 (m, 7H), 2.34 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 4H), 1.94 - 1.76 (m, 8H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 2H).

Ejemplo 69: Síntesis de 3-[5-(4-{[(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 176)

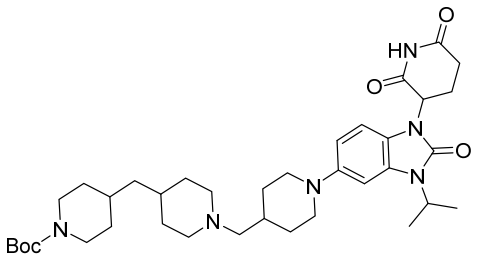


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco). LC/MS (ESI) *m/z*: 940.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 5H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.14 (br t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.82 -

2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 8H), 2.36 (dd, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 6H), 1.57 - 1.51 (m, 6H)

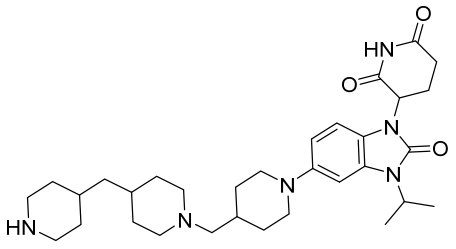
Ejemplo 70: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 212)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de acetato de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (662 mg, 1.9 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il] piperidin-4-carbaldehído (700 mg, 1.8 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (745 mg, 3.5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.6 ml, 3 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 60 ml) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 86 %) como un sólido verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 665.4 $[M+H]^+$.

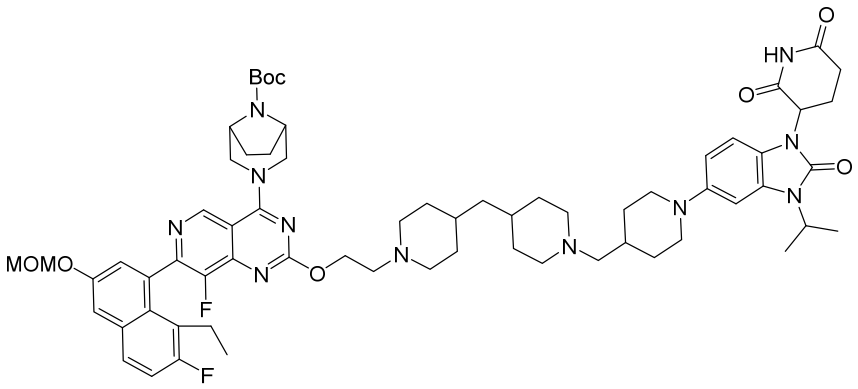
Etapa 2: Preparación de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.5 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.0 ml, 40 mmol), y la mezcla se agitó a

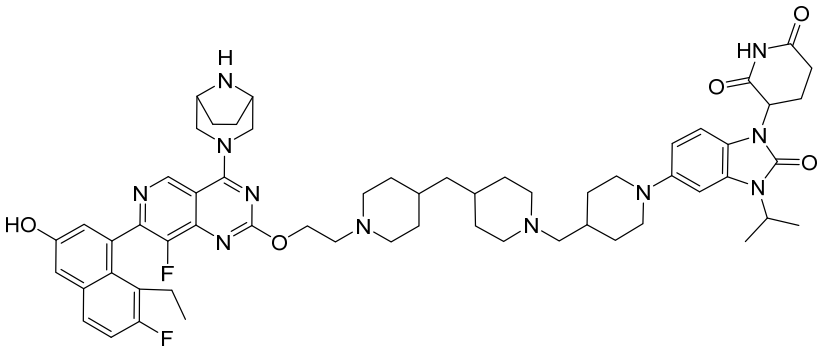
25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 60 ml) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 92 %, sal de 2 TFA) como un sólido verde oscuro. LC/MS (ESI) *m/z*: 565.5 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de di-trifluoroacetato de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.25 mmol) y 3-[7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (213 mg, 0.3 mmol) en isopropanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg, 0.5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.13 ml, 0.8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (25 % -55 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 50 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1198.8 $[M+H]^+$.

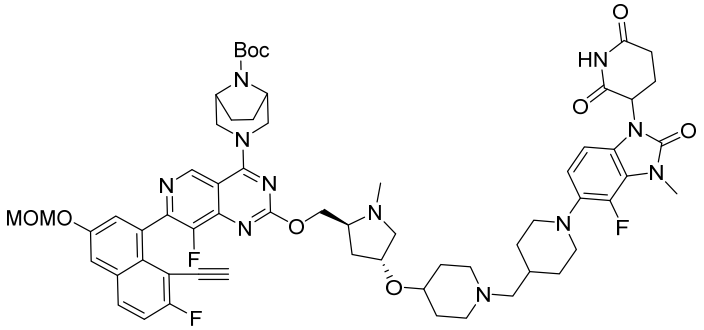
Etapa 4: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.3 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml) para obtener un sólido amarillo. Este material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (56.4 mg, 37 %, sal de ácido trifórmico) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1054.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 9.13 - 9.08 (m, 1 H), 8.19 (s, 3 H), 7.81 - 7.74 (m, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.94 - 6.86 (m, 2 H), 6.62 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.32 - 5.22 (m, 1 H), 4.62 - 4.54 (m, 1 H), 4.51 - 4.41 (m, 4 H), 3.65 (br s, 4 H), 3.54 (br d, *J* = 10.4 Hz, 4 H), 2.98 - 2.90 (m, 3 H), 2.89 - 2.83 (m, 3 H), 2.72 - 2.66 (m, 3 H), 2.64 - 2.56 (m, 3 H), 2.41 - 2.32 (m, 2 H), 2.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.03 – 1.95 (m, 3 H), 1.93 - 1.86 (m, 2 H), 1.77 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 1.70 - 1.65 (m, 3 H), 1.62 - 1.55 (m, 5 H), 1.44 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.33 - 1.21 (m, 4 H), 1.14 - 1.04 (m, 6 H), 0.73 (br t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

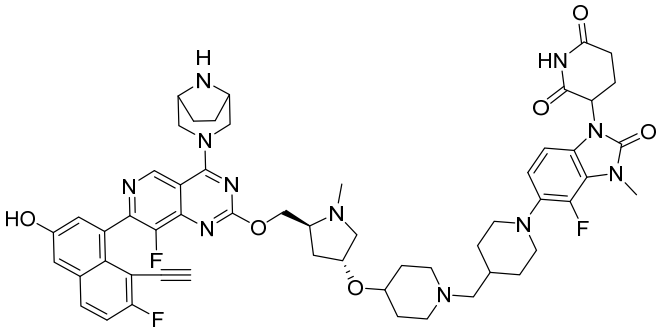
Ejemplo 71: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 213)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de formiato de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml) e isopropanol (2 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (22.9 mg, 0.2 mmol), 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (51 mg, 0.1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (63 mg, 0.3 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 4/1) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 64 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1172.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona

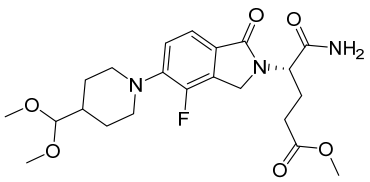


A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0.07 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.2 h. La mezcla

de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (49.8 mg, 66 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1028.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.17 (s, 2 H), 8.04 – 7.93 (m, 1 H), 7.52 - 7.37 (m, 2 H), 7.19 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.64 - 6.91 (m, 2 H), 5.33 (br dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1 H), 4.61 - 4.51 (m, 1 H), 4.44 - 4.35 (m, 2 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H), 4.25 - 4.22 (m, 1 H), 4.13 - 4.12 (m, 1 H), 4.17 - 4.09 (m, 1 H), 3.95 (br s, 1 H), 3.83 (br s, 2 H), 3.76 - 3.69 (m, 2 H), 3.35 - 3.21 (m, 8 H), 2.93 - 2.85 (m, 1 H), 2.83 - 2.78 (m, 1 H), 2.71 (br dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 2 H), 2.63 (br s, 3 H), 2.55 (s, 8 H), 2.37 (s, 3 H), 2.25 - 2.17 (m, 3 H), 2.11 – 1.98 (m, 3 H), 1.91 - 1.87 (m, 2 H), 1.65 - 1.57 (m, 1 H), 1.49 - 1.36 (m, 2 H), 1.29 - 1.24 (m, 1 H), 1.21 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3 H).

Ejemplo 72: Síntesis de (3S)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 214)

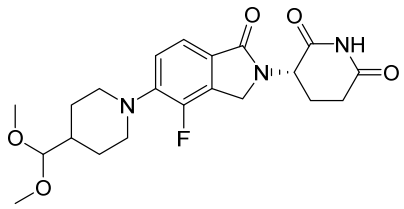
Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo



A una mezcla de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3-fluoro-2-formil-benzoato de metilo (600 mg, 1.8 mmol) y clorhidrato de (4S)-4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de metilo (417 mg, 2 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió acetato de sodio (725 mg, 8.8 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Después se le añadió cianoborohidruro de sodio (222 mg, 3.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 11 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (60 ml x 2). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1 a 1:100) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) m/z: 452.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.97 - 4.78 (m, 1H), 4.59 - 4.36 (m,

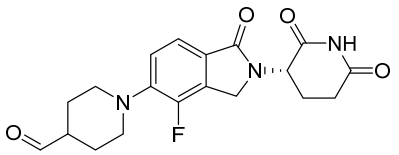
2H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 5H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (br t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.52 - 2.29 (m, 3H), 2.19 (dt, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de (S)-5-amino-4-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (500 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -20 °C se añadió una solución de *terc*-butóxido de litio (1 M, 2.2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 4 h. Se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico 2 M para ajustar el pH a 5 mientras se mantenía la temperatura a -20 °C. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8, y la mezcla resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 62 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 420.1 $[M+H]^+$.

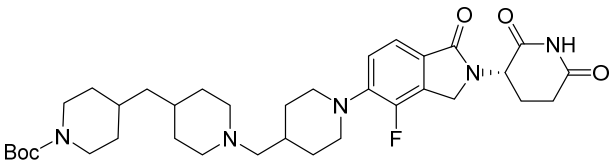
Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbaldehído



A una mezcla de (S)-3-(5-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (290 mg, 0.7 mmol) en acetona (8 ml) y agua (0.8 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (23 mg, 0.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se filtró, se lavó con acetona (2 x 50 ml). La solución filtrada se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 50 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 6: Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H),

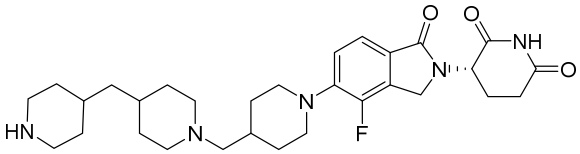
3.48 - 3.37 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de (S)-4-((1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbaldehído (130 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml) y dimetilsulfóxido (0.8 ml) se le añadió 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0.3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (221 mg, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 71 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 640.5 $[M+H]^+$.

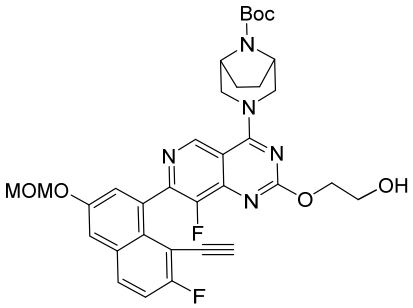
Etapa 5: Preparación de (S)-3-(4-fluoro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A (S)-4-((1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se le añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 74 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 540.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 1Etapa 6: Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 4H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 7H), 2.64

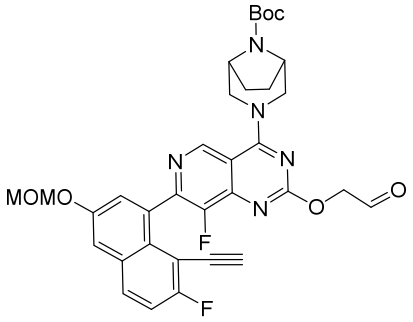
- 2.54 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 4H).

Etapa 6: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3- (metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2- triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 2 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (11.5 g, 76 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 93 %) como un sólido amarillo.

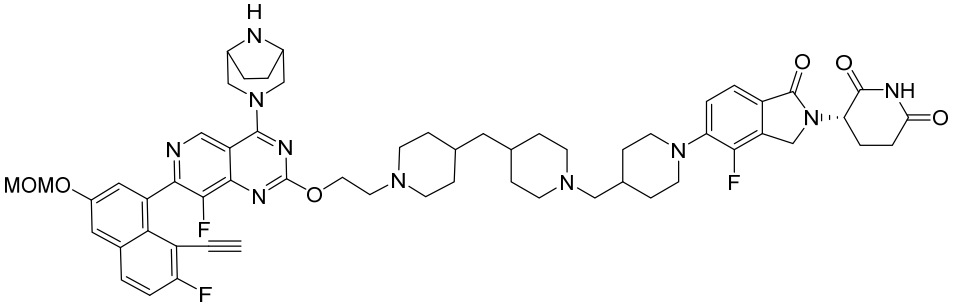
Etapa 7: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadieron reactivo de Dess-Martin (196 mg, 0.46

mmol) y bicarbonato de sodio (51 mg, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado: tiosulfato de sodio acuoso saturado: agua (1:1:1, 45 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 0:1) para proporcionar 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (118 mg, 59 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 646.3 $[M+1]^+$.

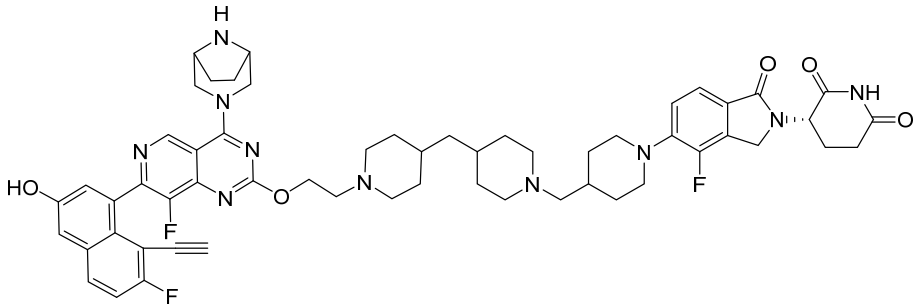
Etapa 8: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (S)-3-(4-fluoro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (100 mg, 0.2 mmol) y *N*-metilmorfolina (18 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (2 ml) y dimetilsulfóxido (0.2 ml) se le añadió 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil] -8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (119 mg, 0.2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 46 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 585.6 $[M/2+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de (3S)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

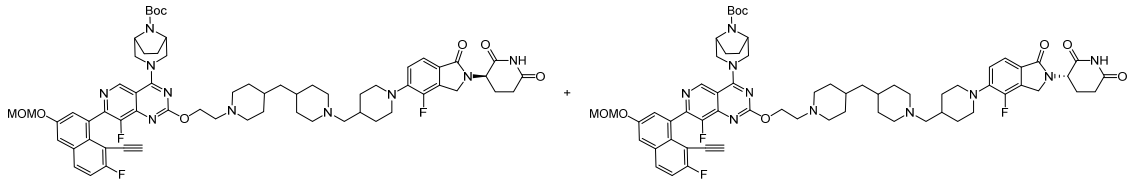


A 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (61.3 mg, 63 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1007.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 6H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 5H), 2.80 - 2.72 (m, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 5H), 1.83 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 6H).

Ejemplo 73: Síntesis de (3R)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 163)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y 3-[2-[2-[4-[[1-[[1- [2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-

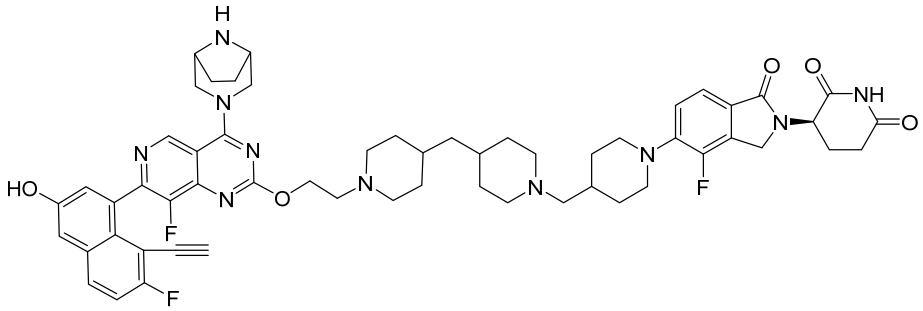
(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Se purificó 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) mediante SFC quiral (40 % a 40 % de acetonitrilo/isopropanol (NH_4OH al 0.1 %) en CO_2), después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (30 % a 60 % acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min). Se obtuvo 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo- isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 45 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.07 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 6H), 4.35 - 4.26 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 5H), 3.01 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.73 (m, 11H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.36 - 1.23 (m, 4H), 1.15 - 0.99 (m, 6H). Se obtuvo 3-[2-[2-[4-[[1-[[1- [2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 45 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.07 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 6H), 4.33 - 4.26 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 5H), 2.99 - 2.69 (m, 9H), 2.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.72 (m, 11H), 1.64 - 1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.34 - 1.20 (m, 4H), 1.17 - 1.02 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación de (3R)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

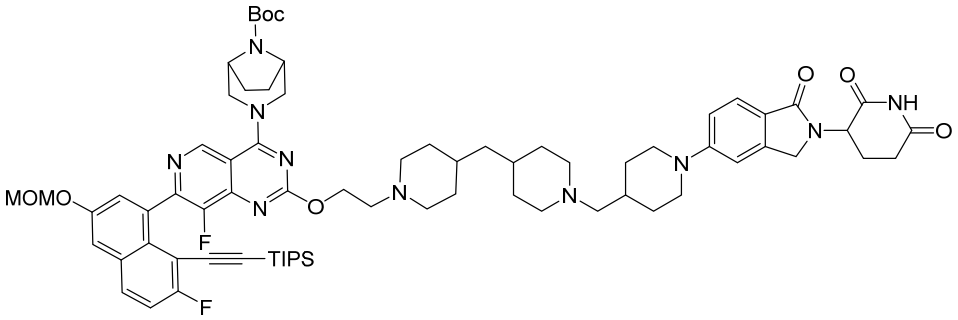
il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) a 25 °C, y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 20 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (352.9 mg, 42 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.23 - 8.23 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.44 (m, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 5H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.20 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 5H), 1.83 - 1.72 (m, 6H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 1.36 - 1.19 (m, 4H), 1.17 - 1.01 (m, 6H).

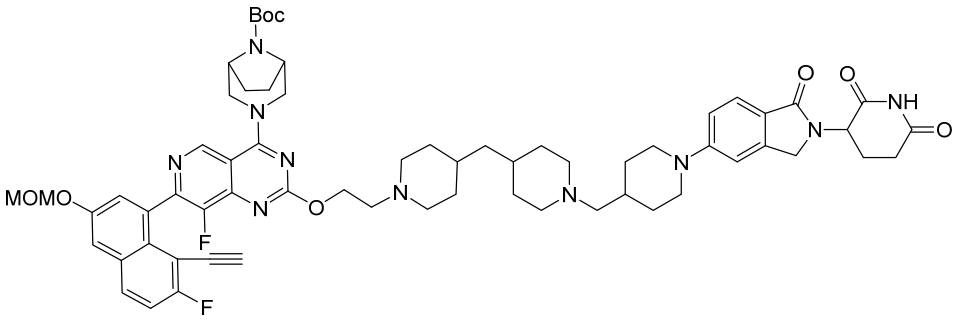
Ejemplo 74: Síntesis de (3S)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 215)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.6 g, 3 mmol), trifluoroacetato de 3-[1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil] metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (2.3 g, 4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.6 ml, 9.7 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) y diclorometano (10 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.37 g, 6.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (45 % a 75 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (1.7 g, 40 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1308.9 $[M+H]^+$.

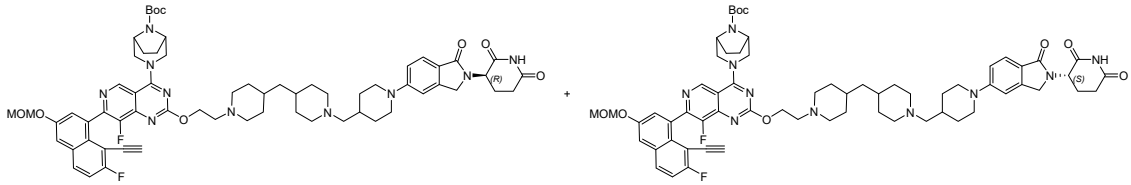
Etapa 2: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.7 g, 1.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió fluoruro de cesio (5.92 g, 39 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 2-3, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se

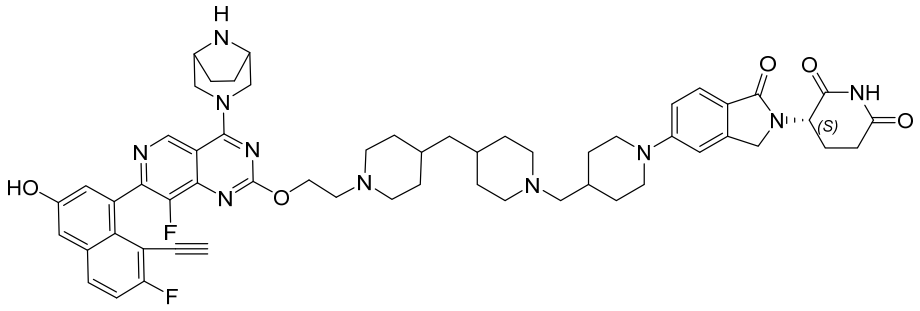
purificó mediante HPLC de fase inversa (30 % a 60 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 12 min) para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 86 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 576.7 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5- il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5- il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



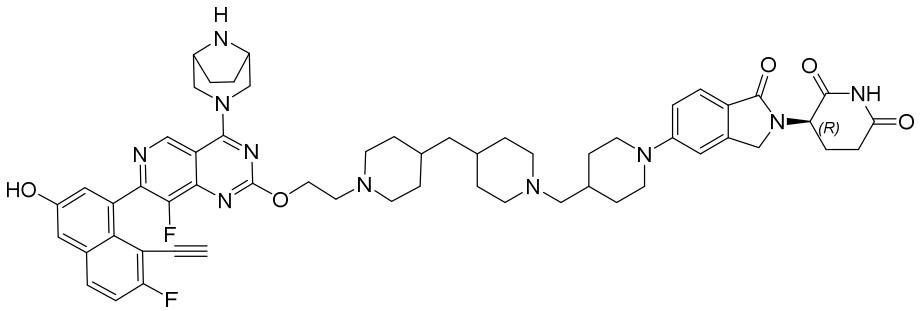
Se purificó 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo(400 mg) mediante SFC quiral (75 % a 75 % de acetonitrilo/isopropanol (NH_3H_2O al 0.1 %) en CO_2). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (23 % a 53 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min, después 15 % a 45 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5- il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 37 %) como un sólido amarillo pálido y 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5-ilo]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 50 %) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 1151.8 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de (3S)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona



A una mezcla de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.6 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (55.2 mg, 28 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1007.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 4H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.02 - 2.68 (m, 9H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.89 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 7H), 1.59 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.02 (m, 8H).

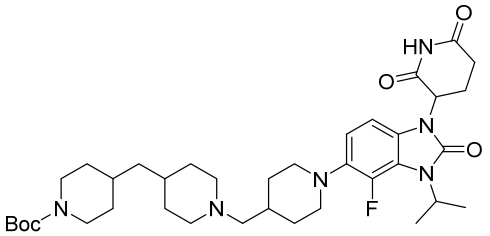
Ejemplo 75: Síntesis de (3R)-3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 216)



A una mezcla de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-1-oxo-isoindolin-5- il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.5 ml), y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (37.8 mg, 27 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1107.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 3H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 5H), 1.81 - 1.66 (m, 7H), 1.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.22 - 1.02 (m, 8H).

Ejemplo 76: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 217)

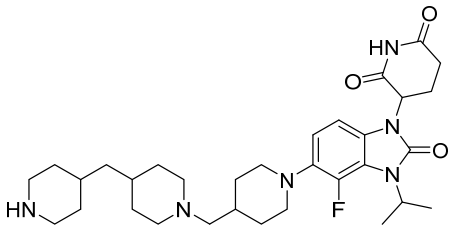
Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (297 mg, 0.35 mmol, sal de HCl) y 4-(4-piperidilmetil)piridin-1-carboxilato de terc-butilo (262 mg, 0.9 mmol) en diclorometano (4.0 ml) e isopropanol (4.0 ml) se le añadieron ácido acético (0.41 ml, 7 mmol) y 2-metilpiridina borano (305 mg, 2.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se neutralizó con trietilamina para ajustar el pH a 7, después la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

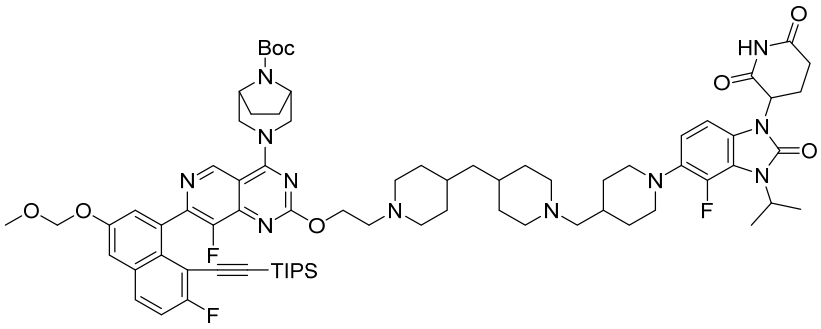
cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (305 mg, 59 %) como una espuma blanca. LC/MS (ESI) *m/z*: 683.5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (305 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (4.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4.0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (260 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 583.4 $[M+H]^+$.

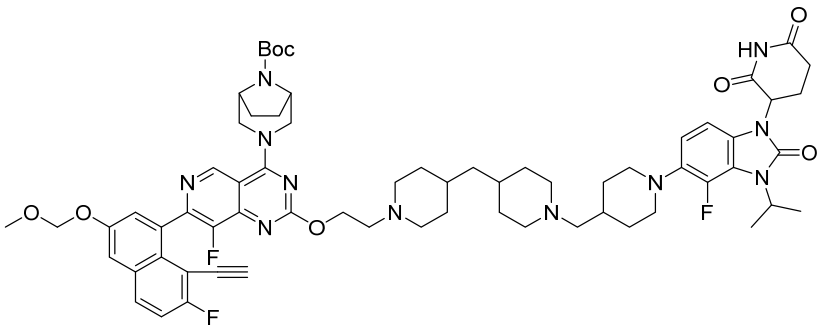
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-[4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (260 mg, 0.4 mmol) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (501 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (5.0 ml) e isopropanol (5.0 ml) se le añadieron acetato de sodio (366 mg, 4 mmol) y 2-metilpiridina borano (191 mg, 1.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se

filtró y se concentró a presión reducida, después se neutralizó con trietilamina para ajustar el pH a 7. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 51 %) como una espuma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1369.5 $[M+H]^+$.

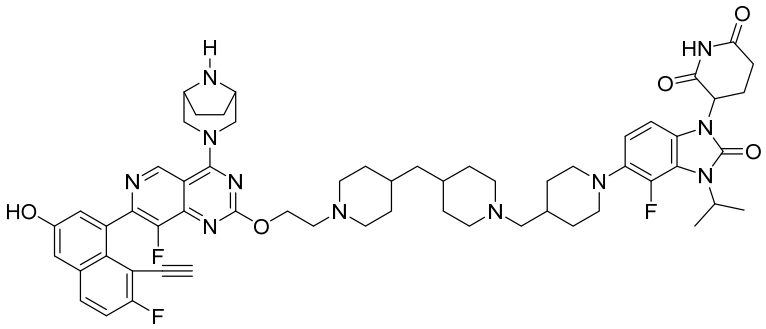
Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.2 mmol) en DMF (4.0 ml) se le añadió fluoruro de cesio (222 mg, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (8 x 10 ml) seguido de salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (2 % a 42 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (132 mg, 37 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1212.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11.10 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 4.72 (td, *J* = 6.8, 1Etapa 5: Hz, 1H), 4.55 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.30 (br s, 2H), 3.65 (br t, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.44 (s, 8H), 3.06 (br d, *J* = 17.2 Hz, 5H), 2.93 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.83 (br d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 2.73 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.81

(m, 4H), 1.74 (br d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.58 (br d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (br d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.09 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Etapa 5: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona

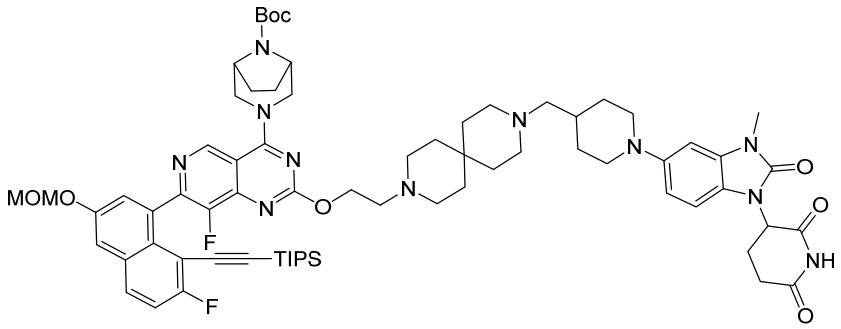


A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (132 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (15 ml), se filtró y la torta de filtración se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (32 % a 72 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (42.1 mg, 35 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1068.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 2H), 5.29 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 6H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.33 (br dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 4H), 1.80 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.51 (br d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.48 - 1.39 (m, 4H), 1.32 - 1.13 (m, 7H).

Ejemplo 77: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-

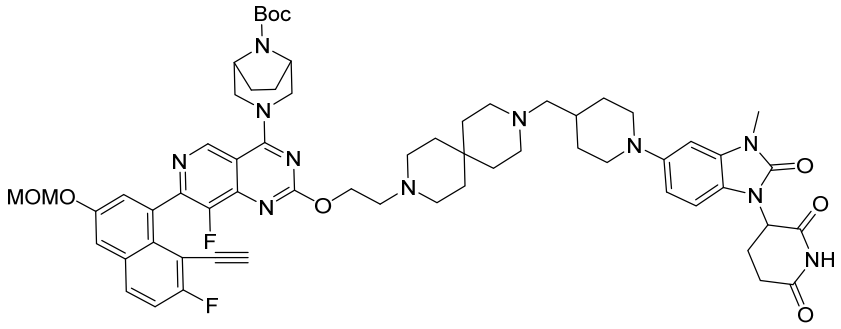
il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 218)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxil)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



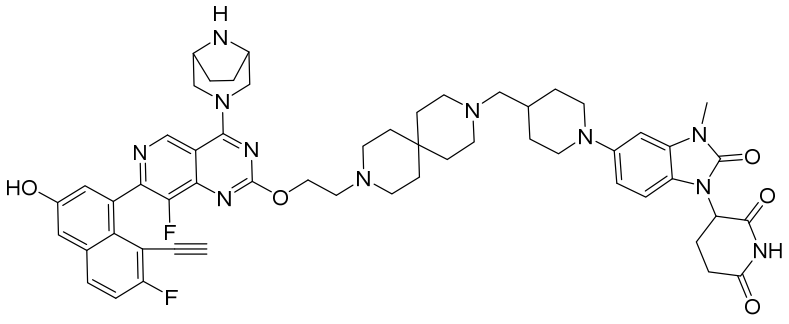
A una solución de *terc*-butil-3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0.3 mmol) y di-trifluoroacetato de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5] undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (115 mg, 0.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 85 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1294.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxil)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (375 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.32 g, 8.7 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0.5 ml), se filtró y la solución filtrada se purificó mediante HPLC preparativa (20 % a 50 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 9 min) para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 44 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 1138.7 $[M+H]^+$.

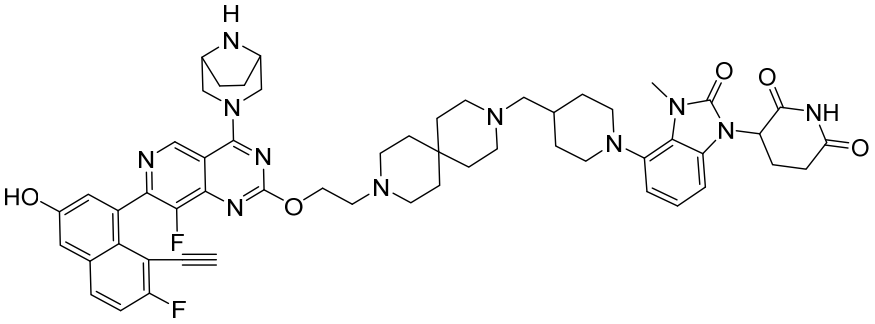
Etapa 3: Preparación de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[3-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0.03 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 25 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (39.4

mg, 28 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 994.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 - 11.02 (m, 1 H), 9.09 – 8.98 (m, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 7.97 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.43 (m, 1 H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.21 - 7.14 (m, 1 H), 6.91 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.64 - 6.58 (m, 1 H), 5.28 (br dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1 H), 4.50 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.45 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 4.36 - 4.30 (m, 1 H), 3.93 - 3.91 (m, 1 H), 3.67 (br s, 2 H), 3.56 (br d, *J* = 12.0 Hz, 5 H), 3.29 (s, 6 H), 2.70 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 2.65 - 2.57 (m, 4 H), 2.33 (br s, 6 H), 2.19 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.01 – 1.95 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 2 H), 1.69 (br s, 4 H), 1.41 (br s, 8 H), 1.29 - 1.27 (m, 1 H), 1.26 - 1.19 (m, 2 H).

Ejemplo 78: Síntesis de 3-(4-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 83)

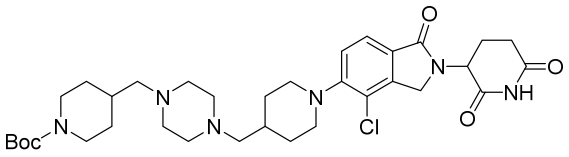


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 994.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.35 (br dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.35 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 9H), 3.10 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 6H), 2.46 (br s, 4H), 2.35 (br s, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.71 (br s, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (br s, 8H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).

Ejemplo 79: Síntesis de 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-

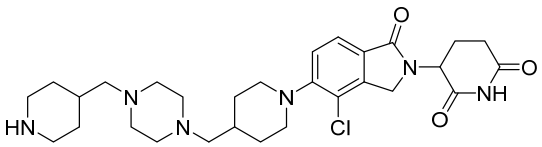
piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 219)

Etapa 1: Preparación de 4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



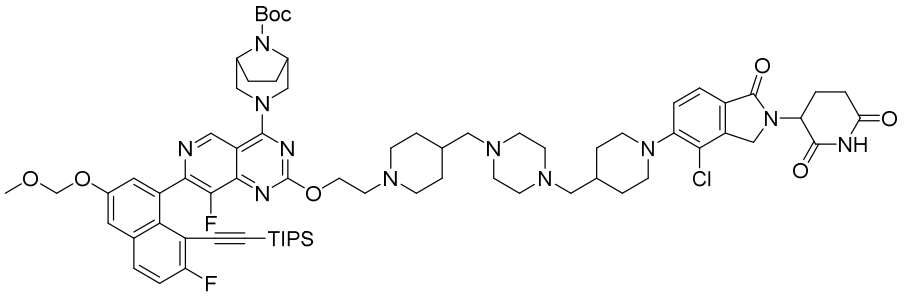
A una solución de 1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (243 mg, 0.6 mmol) y 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (247 mg, 0.9 mmol) en diclorometano (5 ml), isopropanol (5 ml) y THF (5 ml) se le añadió ácido acético (0.2 ml, 4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 12 h. Después se le añadió 2-metilpiridina borano (333 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (191 mg, 47 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 657.3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-cloro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



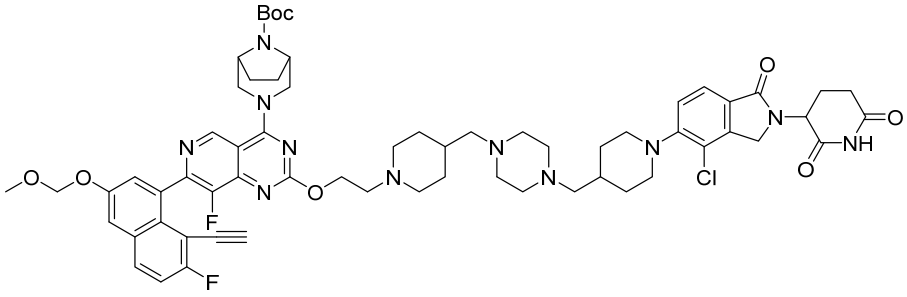
A una solución de 4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (191 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se trituró con éter de petróleo (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, crudo, sal de 3 HCl) como un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[4-cloro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (190 mg, 0.3 mmol, 3 HCl) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (457 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (10 ml), isopropanol (10 ml) y DMSO (4 ml) se le añadieron acetato de sodio (187 mg, 2 mmol) y 2-metilpiridina borano (152 mg, 1.4 mmol), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (4 x 10 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 8 % después hasta 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (275 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1342.7 $[M+H]^+$.

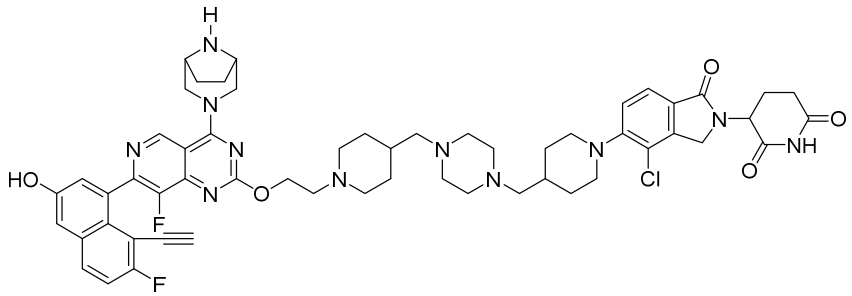
Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-

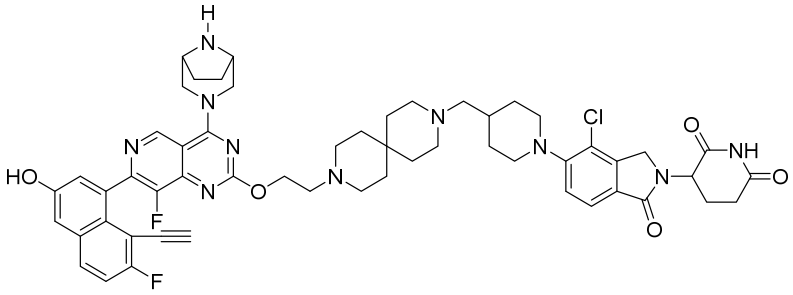
carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0.2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (1 M, 0.3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después se lavó con agua (6 x 10 ml) seguido de salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (305 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1186.5 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



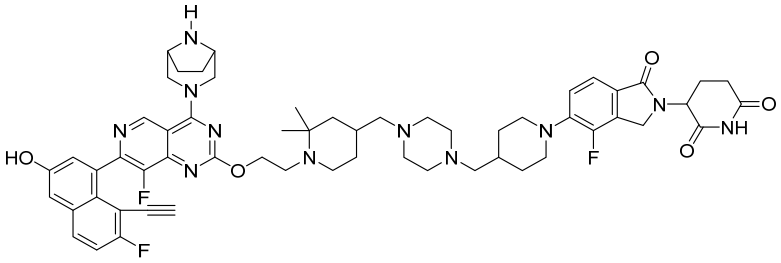
A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (242 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (30 ml), se filtró y la torta de filtración se diluyó con THF (50 ml) y trietilamina (3 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (20 % a 60 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (88.9 mg, 42 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1042.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.2, 5.6, Hz 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.54 (m, 5H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 4H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.63 - 2.36 (m, 8H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 5H), 1.97 - 1.70 (m, 9H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H).

Ejemplo 80: Síntesis de 3-(4-cloro-5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 220)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1013.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 5H), 4.52 - 4.36 (m, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.48 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 3H), 2.65 (br s, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.40 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 7H), 1.59 (br s, 7H), 1.53 - 1.38 (m, 3H).

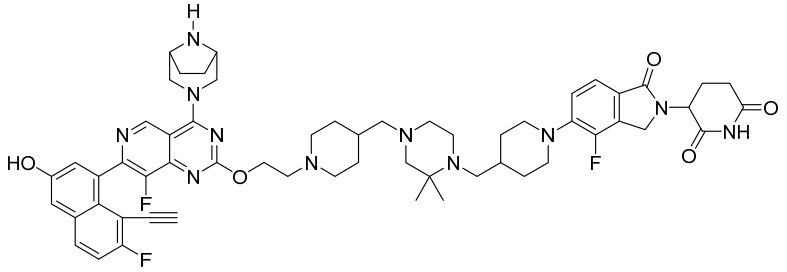
Ejemplo 81: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-2,2-dimetilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 168)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. z, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.42 (m, 7H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 5H), 2.61 - 2.39 (m, 9H), 2.33 - 2.25 (m,

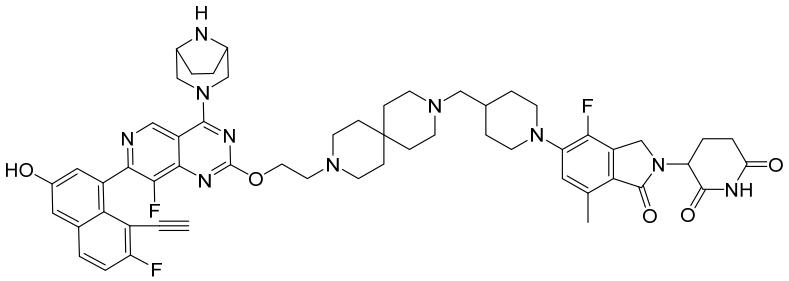
2H), 2.20 - 2.11 (m, 3H), 1.94 - 1.70 (m, 10H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.03 (m, 8H).

Ejemplo 82: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 169)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1054.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 7.89 -7.86 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 5H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 8H), 1.96 - 1.78 (m, 8H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 5H), 1.06 (s, 6H).

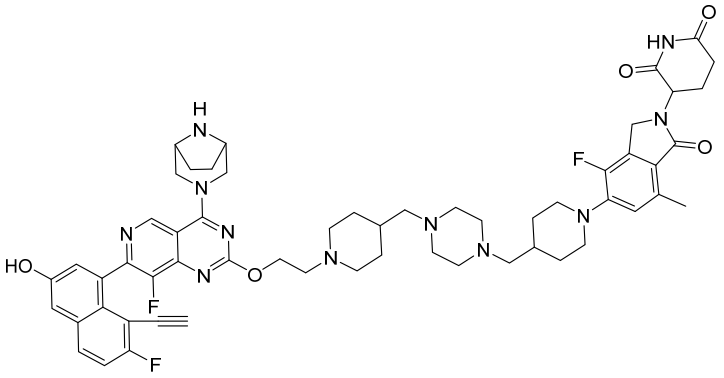
Ejemplo 83: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 153)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-

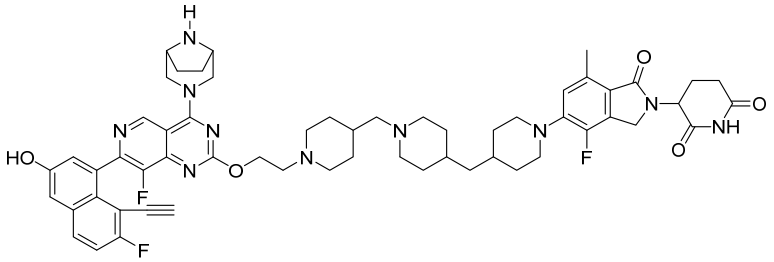
d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1011.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 4.39 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 8H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 8H), 1.44 (s, 8H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 84: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 148)



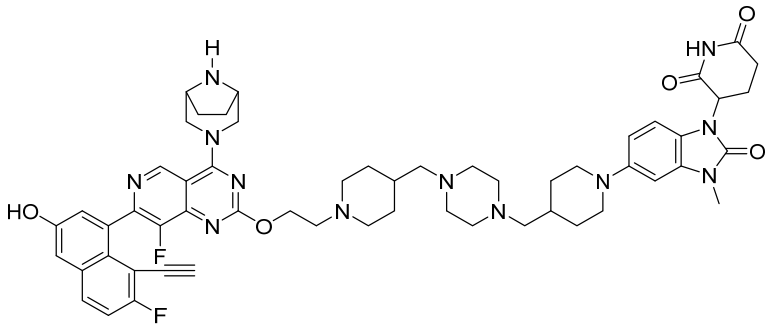
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 - 10.90 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 - 2.24 (m, 9H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 6H), 1.65 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H).

Ejemplo 85: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 170)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. LC/MS (ESI) *m/z*: 1039.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 5H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.56 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.01 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (br dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.32 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 - 2.00 (m, 6H), 1.88 - 1.70 (m, 10H), 1.42 - 1.22 (m, 9H).

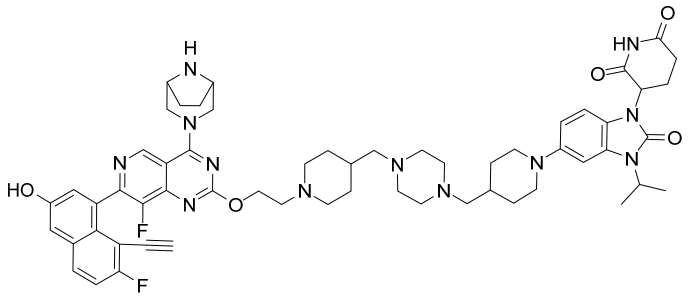
Ejemplo 86: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 221)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-

il]piperidin-2,6-diona. LC/MS (ESI) *m/z*: 1023.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 5H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), Etapa 10: - 3.07 (m, 2H), 2.92 - 2.66 (m, 7H), 2.49 (s, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 8H), 1.91 - 1.60 (m, 10H), 1.43 - 1.22 (m, 4H).

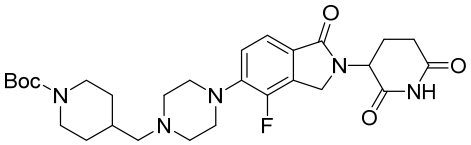
Ejemplo 87: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 222)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1051.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 6H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 2.93 - 2.67 (m, 7H), 2.57 - 2.42 (m, 6H), 2.31 - 2.09 (m, 7H), 1.96 - 1.75 (m, 8H), 1.73 - 1.53 (m, 8H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 2H).

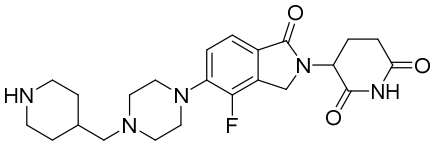
Ejemplo 88: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 223)

Etapa 1: Preparación de 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



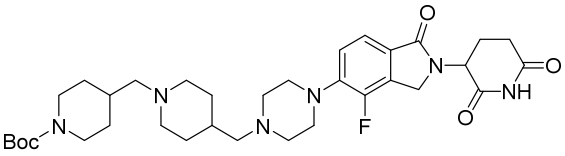
A una mezcla de 3-(4,5-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (3.0 g, 11 mmol) y 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.07 g, 21 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió DIEA (5.6 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua (300 ml), se filtró y la torta de filtración se trituró con MTBE (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, 40 %) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 544.3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de butilo (0.66 g, 1 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (541 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 444.0 $[M+H]^+$.

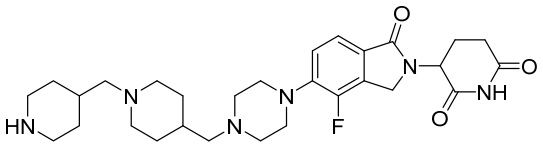
Etapa 3: Preparación de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (541 mg, 1 mmol, HCl) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (481 mg, 2 mmol) en diclorometano (15 ml) e isopropanol (10 ml) se le añadieron acetato de sodio (462 mg, 5.6 mmol) y 2-metilpiridina borano (603 mg, 5.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 70 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol (3 x 30 ml, V:V = 10: 1). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

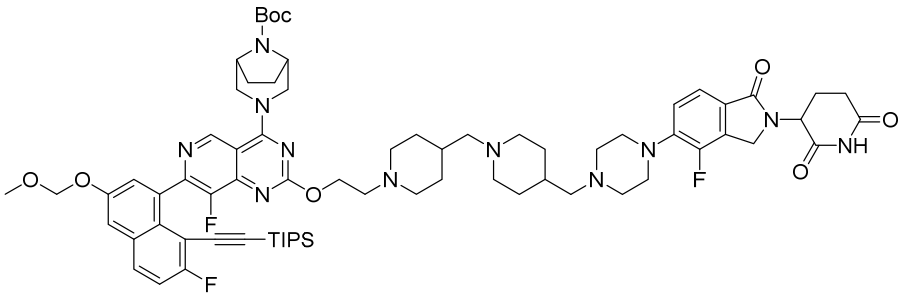
cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-8 % después hasta 10 % de NH_3 2 M/metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 641.7 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una mezcla de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (396 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 541.4 $[M+H]^+$.

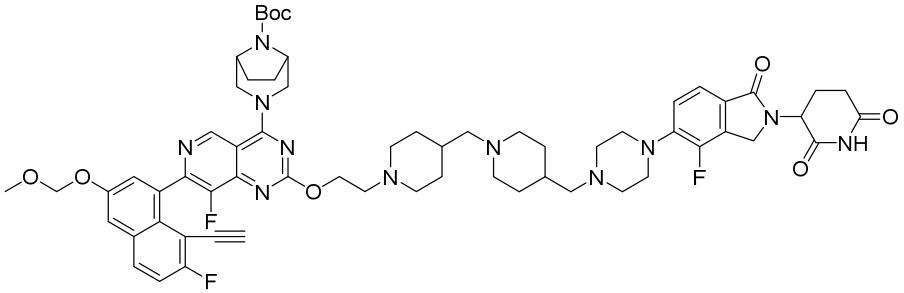
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (396 mg, 0.7 mmol, HCl) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (551 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron acetato de sodio (282 mg, 3.4 mmol) y 2-metilpiridina borano (367 mg, 3.4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 15 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol (3 x 30 ml, V:V = 10: 1). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida

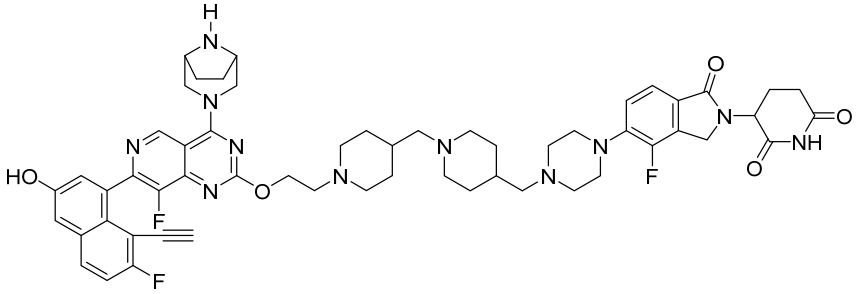
sobre gel de sílice (0-10 % de NH_3 2 M/metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (717 mg, 71 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1327.1 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-[2-[2-[4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (717 mg, 0.5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1.0 M, 975 µl), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) seguido de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (569 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1170.7 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

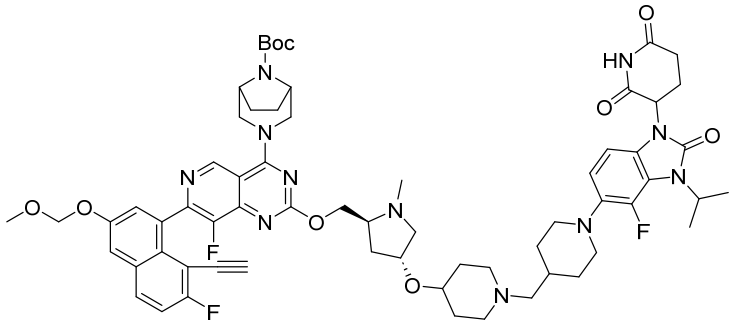


A 3-[2-[2-[4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-

pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (569 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (30 ml) y se filtró. La torta de filtración se disolvió en THF (30 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (16 %-56 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (162.7 mg, 33 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 1026.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.68 - 4.41 (m, 6H), 3.78 - 3.60 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.24 (br s, 4H), Etapa 10: (br dd, *J* = 2.8, 4.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 6H), 2.61 (br s, 4H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 7H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 8H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.28 (q, *J* = 11.2 Hz, 4H).

Ejemplo 89: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 224)

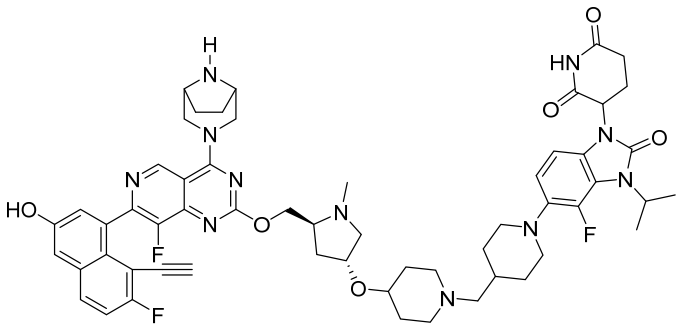
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0.3 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (176 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (4.0 ml) e isopropanol (2.0 ml) se le añadieron ácido acético (93 µl, 1.6 mmol) y 2-metilpiridina borano (174

mg, 1.6 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 48 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1200.8 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona

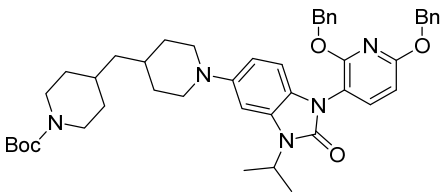


A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (6.0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.7 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (50 ml) y se filtró. La torta de filtración se diluyó con tetrahidrofurano (40 ml) y trietilamina (5 ml), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 % a 62 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (38.0 mg, 21 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 1005.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 4H), 4.53 - 4.39 (m, 3H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 8H), 1.73 - 1.57 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 8H).

Ejemplo 90: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

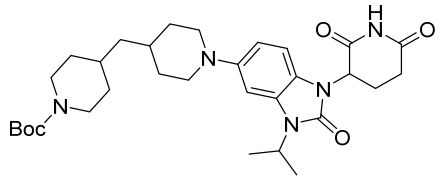
il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 80)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



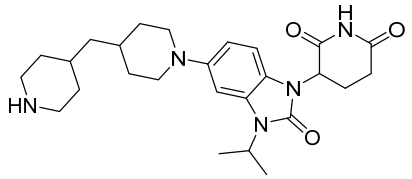
A una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-isopropil-bencimidazol-2-ona (711 mg, 1.3 mmol) y 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (368.8 mg, 1.3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.28 g, 3.9 mmol), y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se le añadieron después XPhos (124.5 mg, 261 µmol) y $Pd_2(dba)_3$ (119.6 mg, 130 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 77 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 746.7 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



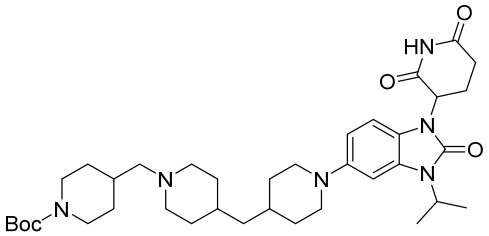
A una solución de 4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % en carbono (286 mg, 0.4 mmol), y la suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 16 h, después se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (578 mg, crudo) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 568.3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



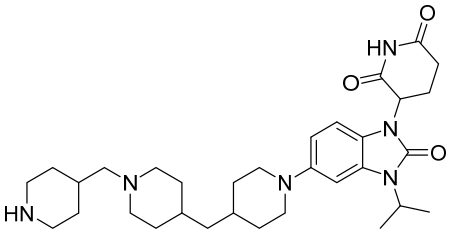
A una solución de 4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (578 mg, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se trituró con éter de petróleo (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (513 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 468.3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (513 mg, 1 mmol, HCl) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron acetato de sodio (667.9 mg, 8 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (651 mg, 3 mmol) y 2-metilpiridina borano (435 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con trietilamina para ajustar el pH a 8, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (642 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 665.4 $[M+H]^+$.

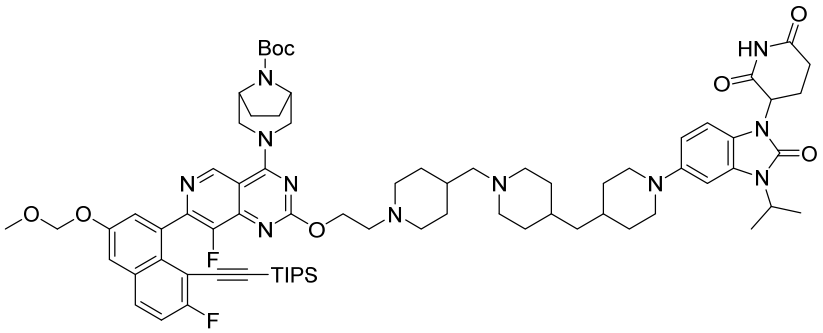
Etapa 5: Preparación de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (517 mg, 0.7 mmol) en

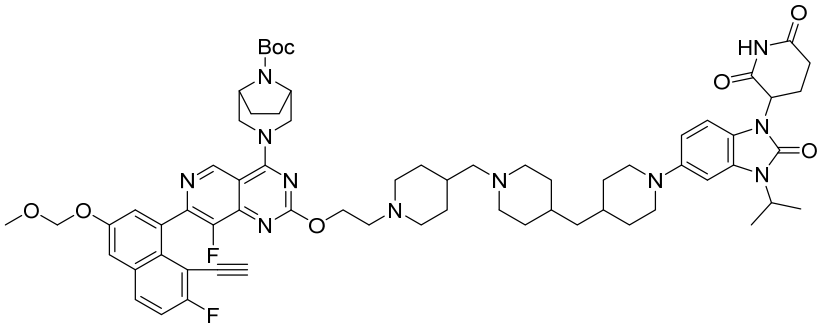
diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3.38 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se trituró con éter de petróleo (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (406 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido púrpura. LC/MS (ESI) *m/z*: 565.3 $[M+H]^+$

Etapa 6: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



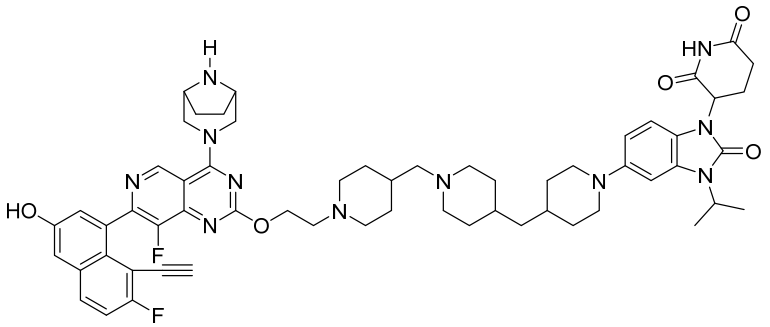
A una solución de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (406 mg, 0.7 mmol, HCl) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le añadieron acetato de sodio (755.4 mg, 9 mmol), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (492.3 mg, 0.6 mmol) y 2-metilpiridina borano (262.7 mg, 2.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con trietilamina para ajustar el pH a 8, y después la suspensión se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 7 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (612 mg, 66 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 676.4 $[M/2+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de (1R,5S)-3-(2-(2-(4-((4-((1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)etoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 0.4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió fluoruro de cesio (303.64 mg, 2 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo (30 ml) y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 92 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 598.0 $[1/2\ M+H]^+$.

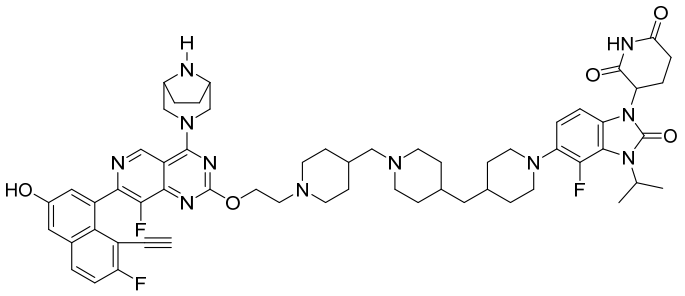
Etapa 8: Preparación de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (26 % - 66 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (189.4 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 1050.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 6H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.52 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.86 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 5H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 8H), 1.71 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 7H), 1.42 - 1.30 (m, 4H), 1.30 - 1.19 (m, 6H).

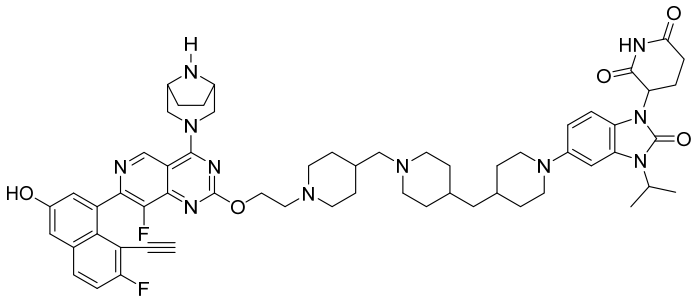
Ejemplo 91: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 167)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1068.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 5H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.31 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 6H), 1.73 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.51 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.41 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 8H).

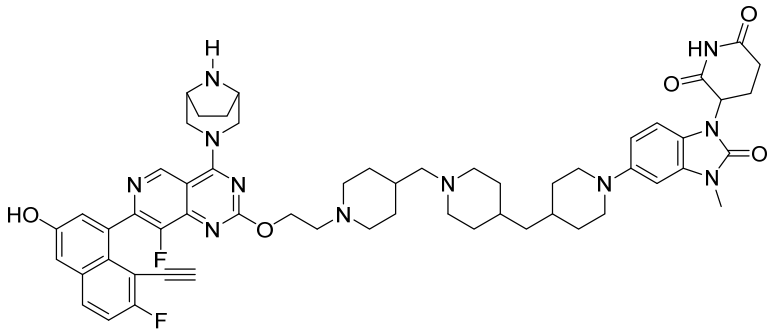
Ejemplo 92: Síntesis de 3-{4-cloro-5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 81)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1041.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 4H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 4H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 5H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 5H), 1.99 (s, 2H), 1.89-1.67 (m, 10H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

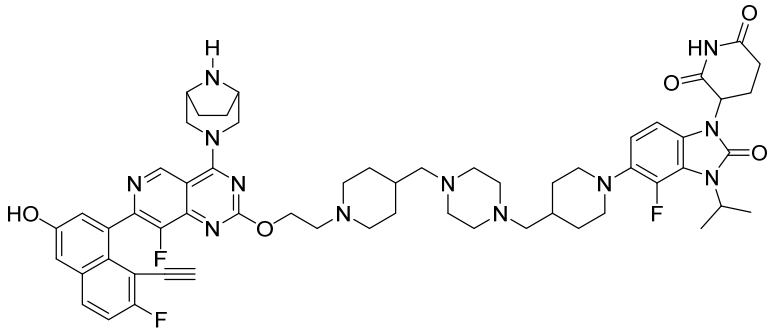
Ejemplo 93: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 82)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)pipiridin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (sólido amarillo claro). LC/MS (ESI)

m/z: 1022.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 5H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 3H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 8H), 1.72 - 1.69 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 10H).

Ejemplo 94: Síntesis ilustrativa de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 159)

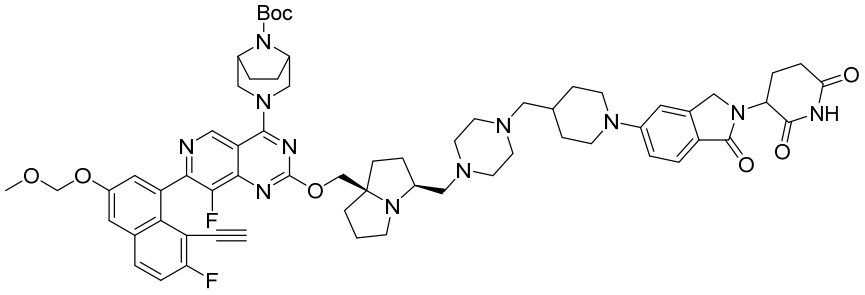


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1069.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 5.28 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 5H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.65 (m, 8H), 2.60 - 2.36 (m, 8H), 2.31 - 2.09 (m, 8H), 1.95 - 1.74 (m, 9H), 1.60 - 1.40 (m, 9H), 1.35 - 1.19 (m, 2H).

Ejemplo 95: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 84)

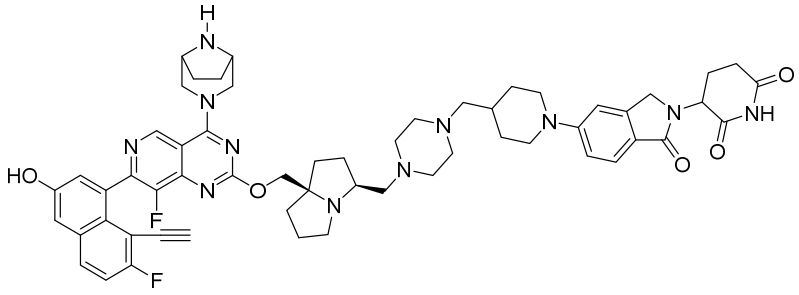
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-

fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(3S,8R)-3-formil-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (498 mg, 0.6 mmol) y 3-[1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (372 mg, 0.6 mmol, sal de HCl) en diclorometano (10 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (420 mg, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a 4 % después hasta 10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (287 mg, 37 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 583.0 $[M/2+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona

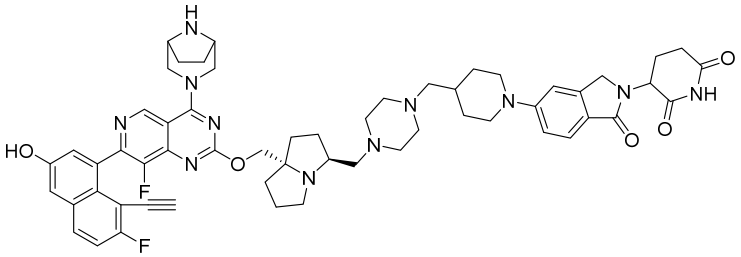


A una solución de 3-[2-[[(3S,8R)-3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-

fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (287 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.0 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en THF (10 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (26 % a 66 % de acetonitrilo en agua (bicarbonato de amonio) durante 36 min) para proporcionar el compuesto del título (44.1 mg, 18 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1020.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 4H), 4.41 - 4.25 (m, 5H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 5H), 3.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 5H), 2.60 - 2.40 (m, 10H), 2.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.94 - 1.71 (m, 13H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).

Los compuestos 143, 145, 146 y 147, 234 y 238 se prepararon mediante el uso de un procedimiento análogo al procedimiento usado para preparar el compuesto 84.

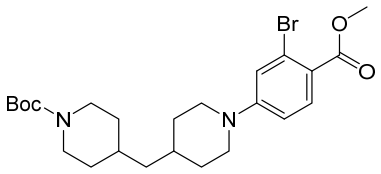
Ejemplo 96: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3S,7aS)-7a-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-hexahidro-1H-pirrolizin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 100)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[(3S,8R)-8-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1020.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD -d_4) δ 9.02 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 4H), 4.48 - 4.28 (m, 5H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 5H), 3.36 (s, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 5H), 2.64 - 2.43 (m, 9H), 2.29 - 2.17 (m, 4H), 1.95 - 1.69 (m, 14H), 1.33 - 1.22 (m, 2H).

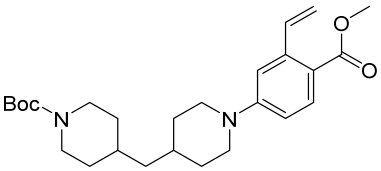
Ejemplo 97: Síntesis de 3-[5-[4-[[1-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 87)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]metil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2-bromo-4-fluoro-benzoato de metilo (5.0 g, 21 mmol) y diacetato de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.64 g, 21 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (11.2 ml, 64 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 7/3) para proporcionar el compuesto del título (7 g, 66 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 495.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 6H), 1.42 - 1.36 (m, 9H), 1.05 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 1.01 - 0.87 (m, 2H).

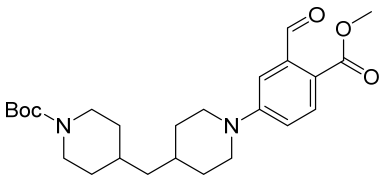
Etapa 2: Preparación de 4-[[1-(4-metoxicarbonil-3-vinil-fenil)-4-piperidil]metil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-[[1-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.5 g, 15 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (6.08 g, 45 mmol), carbonato de sodio (4.01 g, 38 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1.11 g, 1.5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno varias veces, después se agitó a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

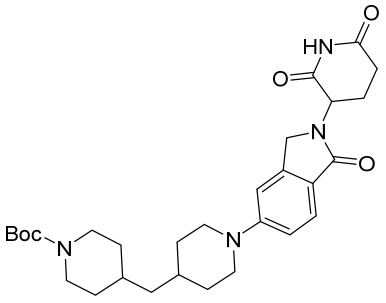
concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (5.4 g, 81 %) como un sólido gris. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.32 - 5.23 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 2.85 - 2.56 (m, 4H), 1.77 - 1.48 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 9H), 1.18 - 1.08 (m, 4H), 1.01 - 0.86 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 4-[[1-(3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]metil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[[1-(4-metoxicarbonil-3-vinil-fenil)-4-piperidil]metil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.4 g, 12 mmol) in 1,4-dioxano (75 ml) y agua (25 ml) se le añadieron 2,6-dimetilpiridina (2.8 ml, 24 mmol), osmiato de potasio(VI) (90 mg, 0.2 mmol) y peryodato de sodio (4.1 ml, 73 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 después 85/15) para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 33 %) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 467.2 $[M+Na]^+$.

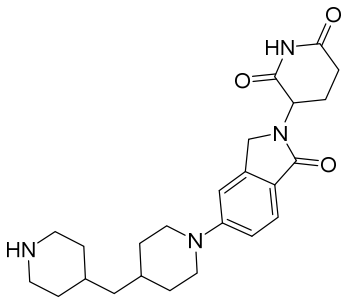
Etapa 4: Preparación de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución 4-[[1-(3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 4 mmol) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (1 g, 6 mmol, clorhidrato) en metanol (20 ml) se le añadieron acetato de sodio (498 mg, 6 mmol), cianoborohidruro de sodio (509 mg, 8 mmol)

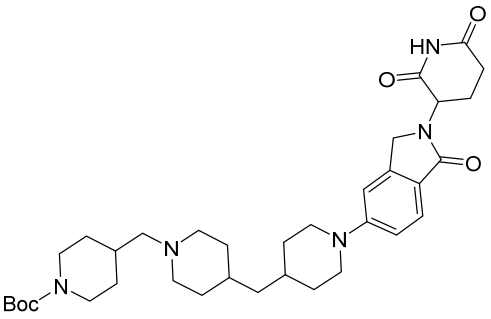
y ácido acético (1.2 ml, 20 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter metil *terc*-butílico para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 71 %) como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 557.3 $[M+23]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[1-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (410 mg, crudo, sal de TFA) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 425.2 $[M+H]^+$.

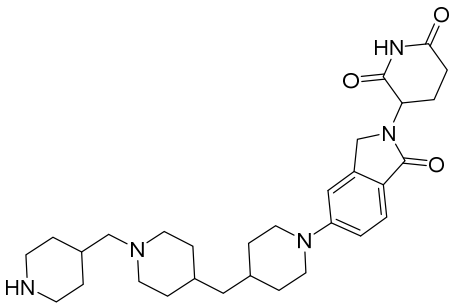
Etapa 6: Preparación de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[1-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (410 mg, 0.8 mmol, trifluoroacetato) y 4-formilpiperidin -1-carboxilato de *terc*-butilo (246 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.66 ml, 3.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 0.5 h. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (323 mg, 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1.5 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (1:1, 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

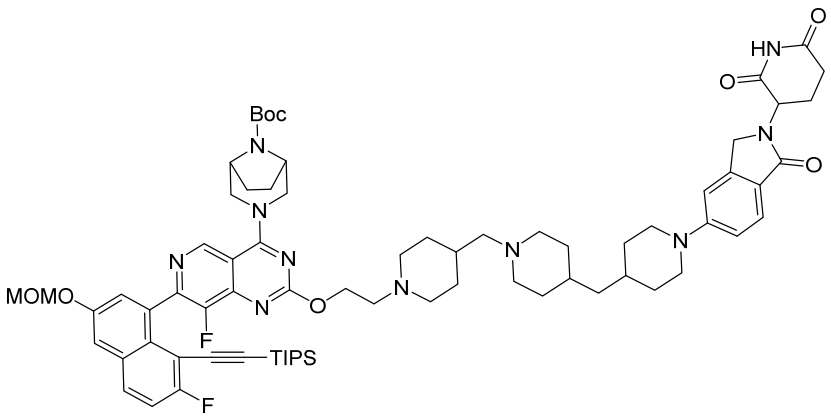
concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (500 mg, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 7: Preparación de 3-[1-oxo-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (470 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.0 ml, 40 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (480 mg, crudo, sal de TFA) como una goma amarilla clara. LC/MS (ESI) *m/z*: 522.3 $[M+H]^+$.

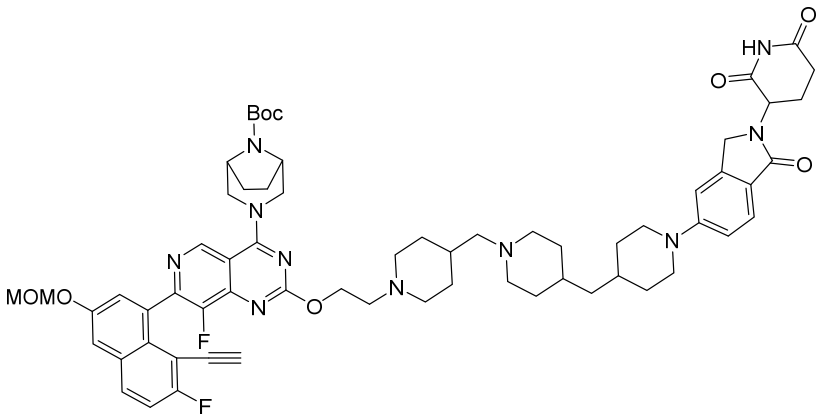
Etapa 8: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[1-oxo-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (480 mg, 0.8 mmol, trifluoroacetato) en diclorometano (6 ml) e isopropanol (6 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.3 ml, 1 mmol) y 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-

3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (666 mg, 0.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (480 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 36 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1308.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.94 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.38 - 4.15 (m, 5H), 3.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 - 3.04 (m, 3H), 2.97 - 2.70 (m, 7H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 1.67 (m, 12H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.39 - 1.23 (m, 4H), 1.21 - 1.06 (m, 4H), 0.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 18H), 0.49 (quin, *J* = 7.6 Hz, 3H).

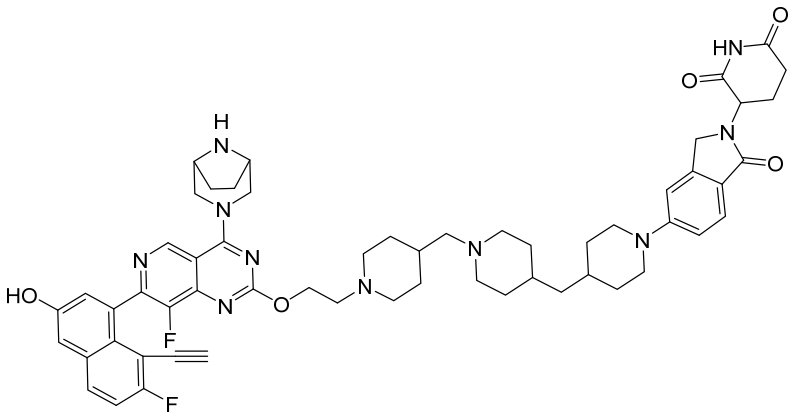
Etapa 8: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il] -4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (360 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se le añadió fluoruro de cesio (836 mg, 5.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se

diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg, crudo) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 1151.5 $[M+H]^+$.

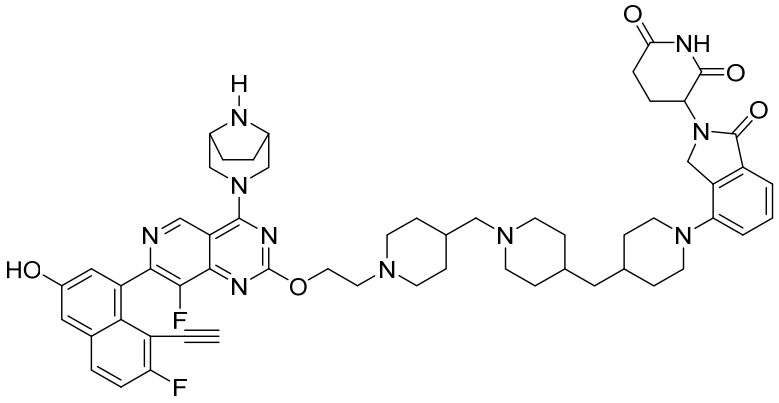
Etapa 9: Preparación de 3-[5-[4-[[1-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se trituró con éter de petróleo (20 ml), después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (0 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (191.3 mg, 59 %, sal de ácido trifórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 968.8 $[M+H]^+$; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 3H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.70 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 6H), 1.57 - 1.30 (m, 3H), 1.22 - 1.01 (m, 8H).

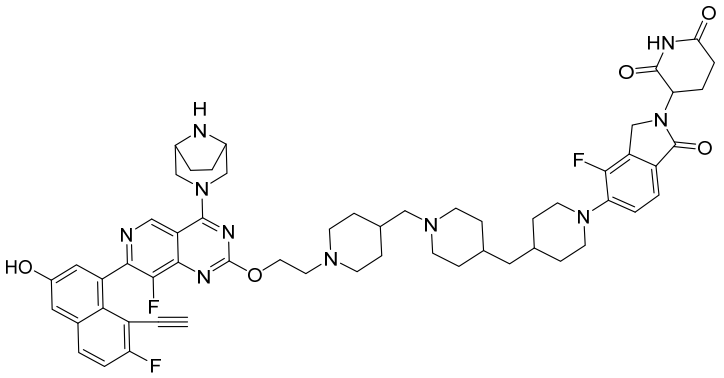
Ejemplo 98: Síntesis de 3-{4-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 126)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[1-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo claro). LC/MS (ESI) *m/z*: 1007.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.00 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 5H), 4.48 - 4.47 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 5H), 1.87 - 1.72 (m, 10H), 1.48 - 1.22 (m, 10H).

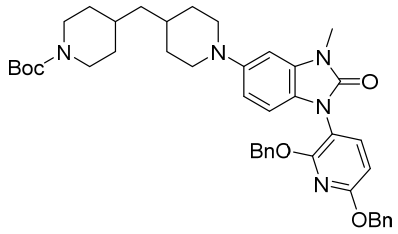
Ejemplo 99: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 88)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[1-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 4H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 3.47 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 5H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.81 - 1.69 (m, 6H), 1.64 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 6H).

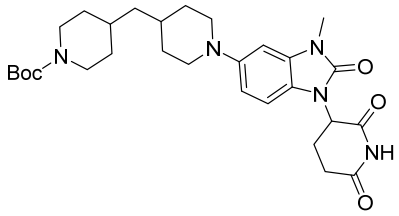
Ejemplo 100: Síntesis de 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 89)

Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



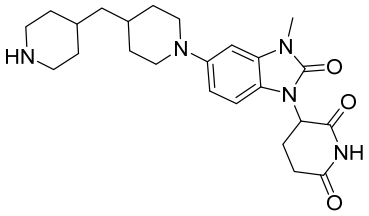
A una mezcla de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (1 g, 2 mmol), acetato de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2 mmol) y carbonato de cesio (1.89 g, 5.8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió CPhos Pd G3 (156 mg, 0.2 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua (ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (810 mg, 58 %) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 718.5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3- metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



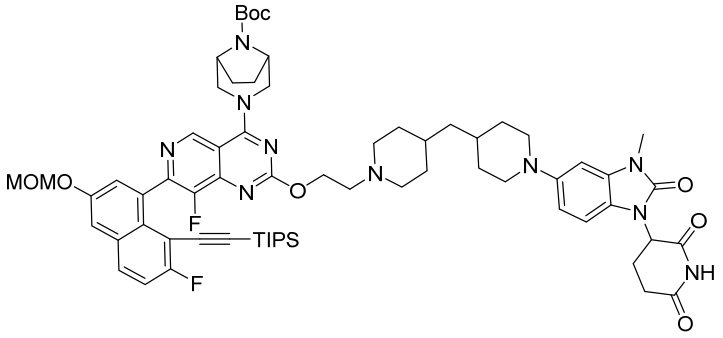
A una solución de 4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (810 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (300 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 94 %) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 540.5 $[M+H]^+$.

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



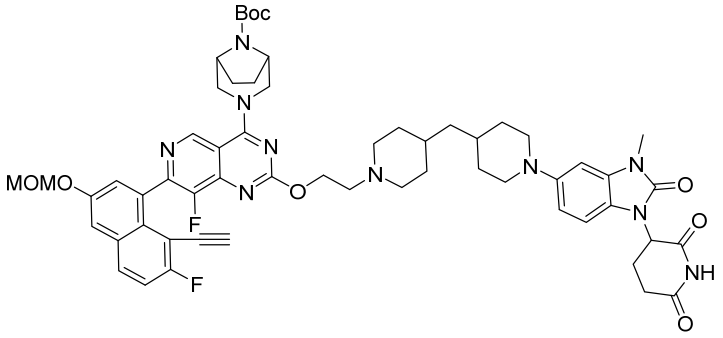
A 4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3- metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de butilo de *terc*-butilo (570 mg, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 20 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 93 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 440.3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.6 mmol, sal de ácido difórmico) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (498 mg, 0.6 mmol) en isopropanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.3 ml, 2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (239 mg, 1 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (680 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1225.6 $[M+H]^+$.

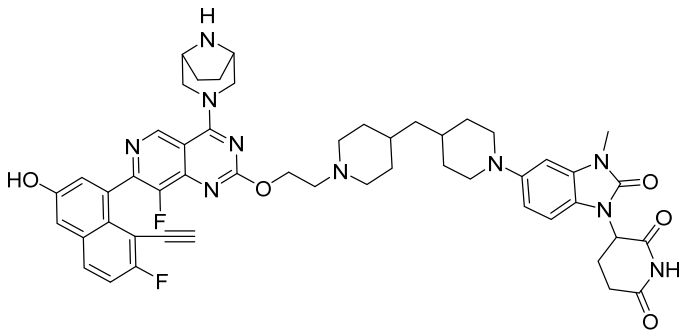
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxil)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (680 mg, 0.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (2.53 g, 17 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con

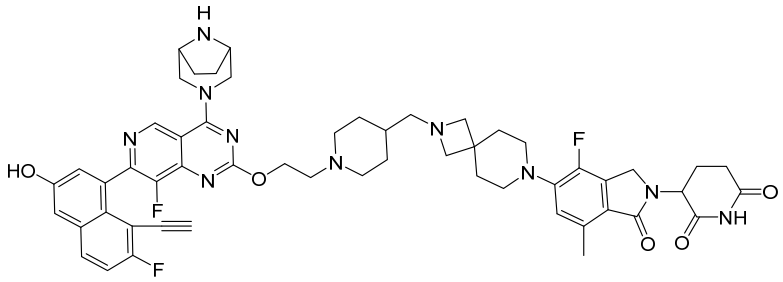
agua (0.5 ml), y la solución cruda se purificó directamente mediante HPLC preparativa (25 % a 55 % de acetonitrilo en agua (TFA) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 30 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1069.5 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



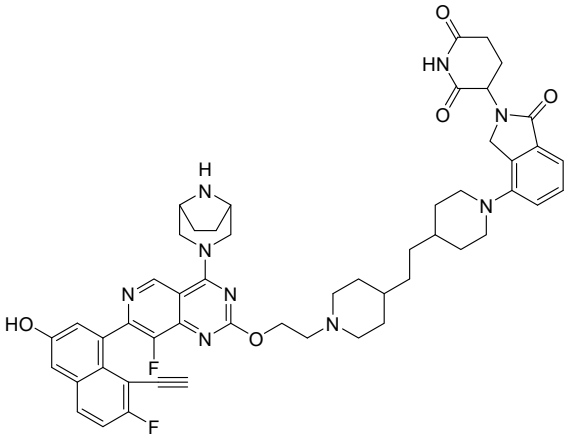
A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml), y la reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se trituró con éter de petróleo (20 ml), después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (0 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (33.6 mg, 19 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 925.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 5.28 (br dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.36 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.59 - 3.42 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 7H), 2.07 - 1.97 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 5H), 1.62 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.06 (m, 4H).

Ejemplo 101: Síntesis de 3-(5-{2-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 154)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido naranja, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 983.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (br dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 3H), 4.53 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 6H), 3.16 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 7H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 1.95 (br d, J = 9.6 Hz, 10H), 1.85 - 1.67 (m, 3H), 1.46 - 1.19 (m, 2H).

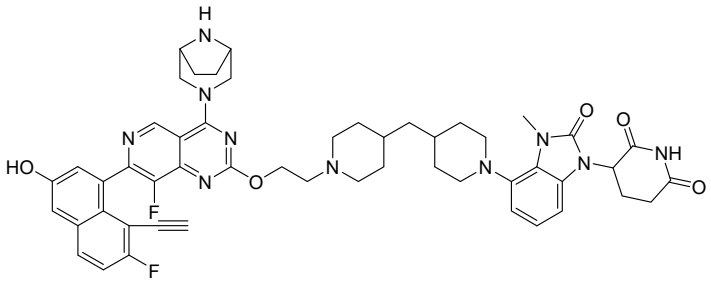
Ejemplo 102: Síntesis de 3-(4-{4-[2-(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 128)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*:

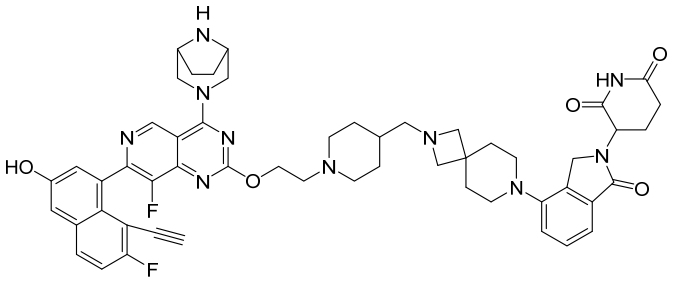
924.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.97 (dd, J1 = 6.0 Hz, J2 = 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.57 - 4.20 (m, 8H), 3.92 (s, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 6H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 8H), 1.31 - 1.06 (m, 10H).

Ejemplo 110: Síntesis de 3-(4-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 129)



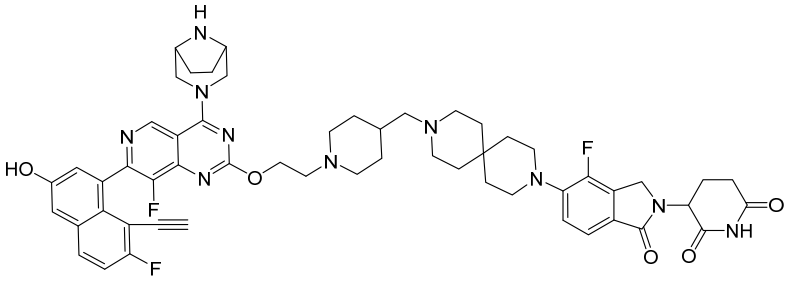
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 925.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 6H), 2.45 (s, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 4H).

Ejemplo 103: Síntesis de 3-(4-{2-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 140)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 951.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.03 - 10.96 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.37 (m, 2H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.95 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 2.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.84 (s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H).

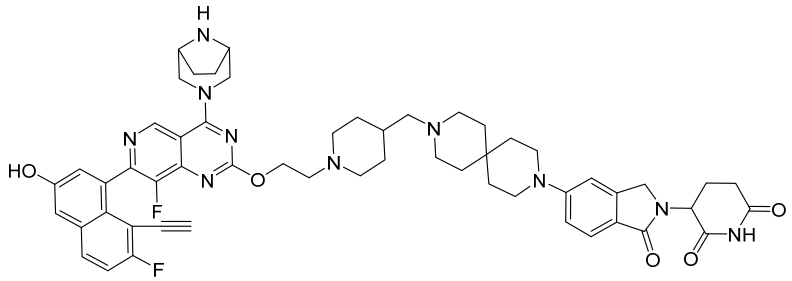
Ejemplo 104: Síntesis de 3-(5-{9-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 92)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 997.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd,

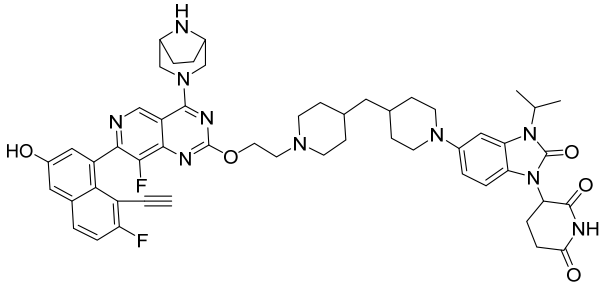
J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 5H), 4.40 - 4.23 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.09 (b s, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.71 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 5H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.65 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.60 - 1.39 (m, 9H), 1.20 - 0.99 (m, 2H).

Ejemplo 105: Síntesis de 3-(5-{9-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 93)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 979.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.96 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.28 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 5H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 1.17 - 0.94 (m, 2H).

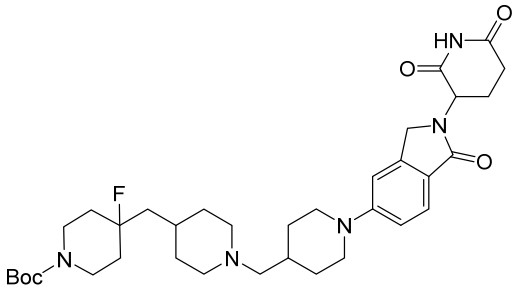
Ejemplo 106: Síntesis de 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 175)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 953.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 5.6, 13.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 12.4 Hz, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.12 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.71 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 4H).

Ejemplo 107: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 91)

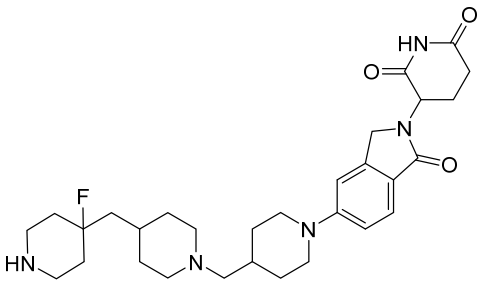
Etapa 1: Preparación de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2 mmol), diisopropiletilamina (0.8 ml, 5 mmol), y 1-[2-(2,6- dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (911 mg, 2 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.48 g, 7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la

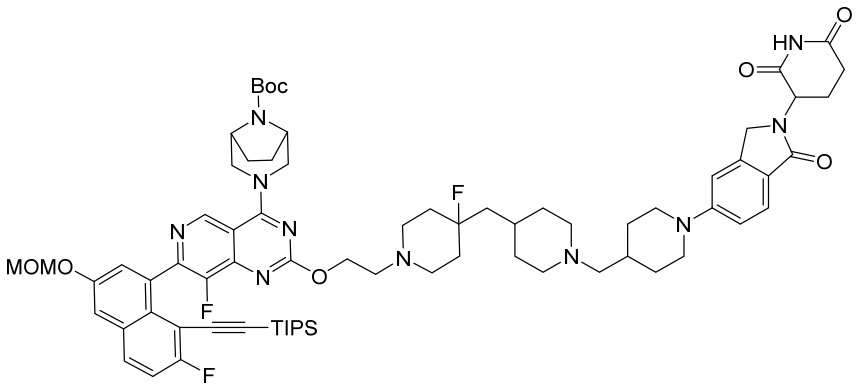
mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (20 % a 50 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 57 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 640.4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una mezcla de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4- piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 0.7 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2.0 ml, 27 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (439 mg, crudo, trifluoroacetato) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 540.4 $[M+H]^+$.

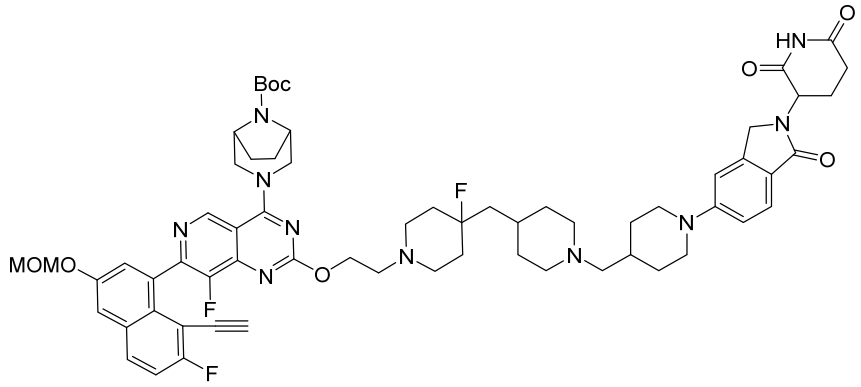
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il] -4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

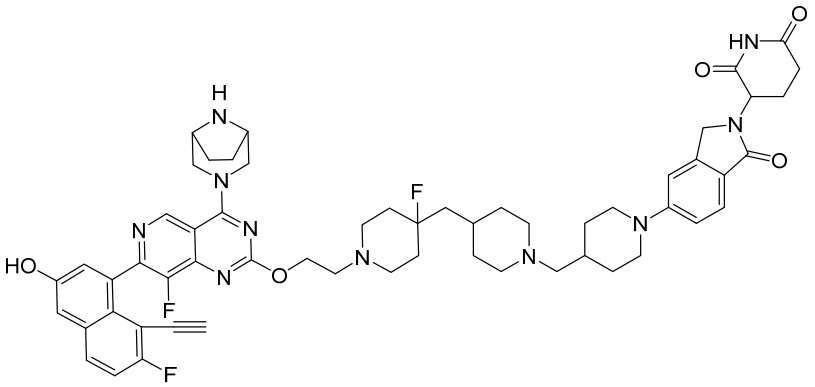
(592 mg, 0.7 mmol) y 3-[5-[4-[[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (439 mg, 0.7 mmol, trifluoroacetato) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (427 mg, 2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (30 % a 60 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 9 min) para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 59 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1326.1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin -5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



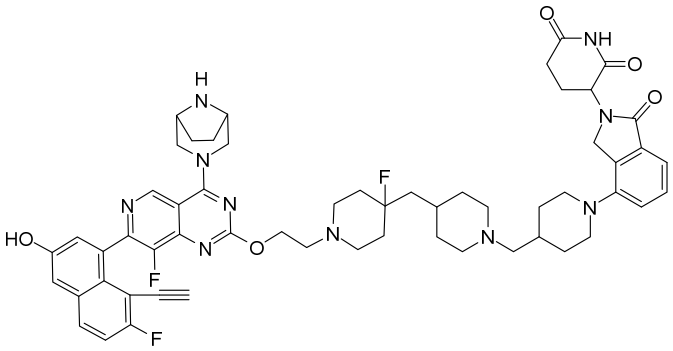
A 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il] -4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 0.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.05 g, 7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 69 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1169.9 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



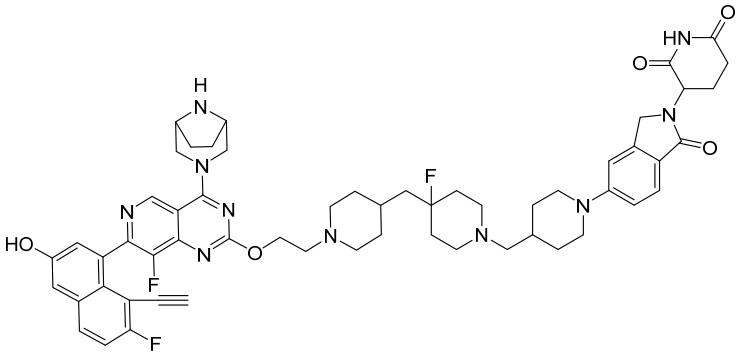
A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin -5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (5 ml), se filtró y la torta de filtración se purificó mediante HPLC preparativa (0 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 7 min) para proporcionar el compuesto del título (102.6 mg, 38 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 4H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 2.72 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.74 (s, 8H), 1.66 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 4H), 1.24 - 1.11 (m, 4H).

Ejemplo 108: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 124)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 3H), 4.44 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (br d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.75 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.53 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.82 (br t, J = 11.6 Hz, 6H), 1.71 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 4H).

Ejemplo 109: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 90)

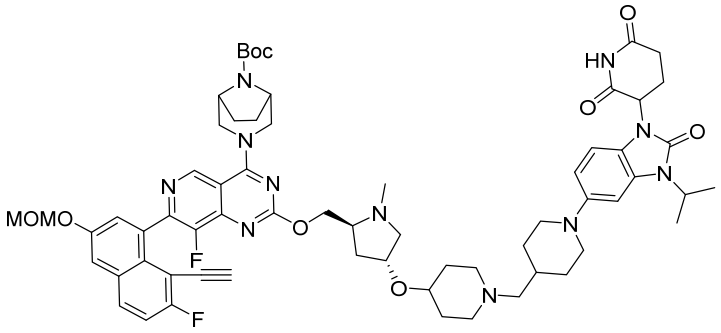


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo [3.2.1]octan- 3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-

il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1024.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 5H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.62 (s, 10H), 2.94 - 2.75 (m, 6H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 9H), 1.60 - 1.34 (m, 7H), 1.25 - 1.07 (m, 3H).

Ejemplo 110: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 95)

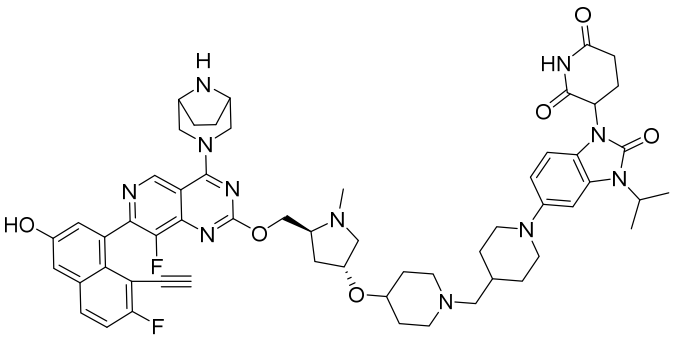
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.2 mmol, formiato) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (113 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para

proporcionar el compuesto del título (270 mg, 97 %, sal de TFA) como un sólido naranja. LC/MS (ESI) *m/z*: 1182.9 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona

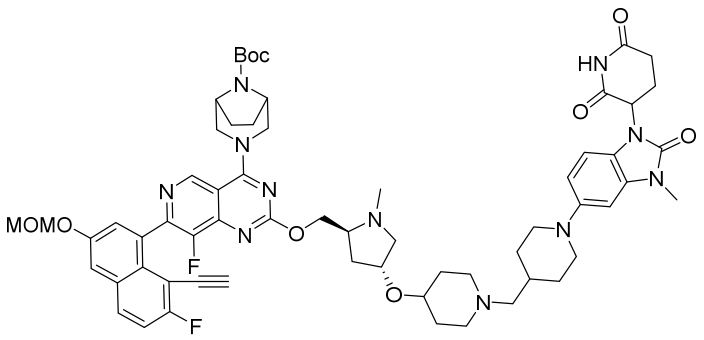


A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2- oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml), después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (110.7 mg, 42 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1038.7 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 7.97 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.94 - 6.84 (m, 2 H), 6.61 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.26 (br dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1 H), 4.64 - 4.47 (m, 3 H), 4.37 (br dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 2 H), 4.24 (dt, J = 10.8, 5.2 Hz, 2 H), 4.16 - 4.07 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.74 (br s, 3 H), 3.69 - 3.62 (m, 2 H), 3.53 (br d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.34 - 3.24 (m, 2 H), 2.93 - 2.75 (m, 2 H), 2.71 - 2.65 (m, 2 H), 2.64 - 2.56 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.21 - 2.14 (m, 3 H), 2.08 – 1.95 (m, 3 H), 1.92 - 1.85 (m, 2 H), 1.84 - 1.73 (m, 8 H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 8 H), 1.29 - 1.17 (m, 2 H).

Ejemplo 111: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-

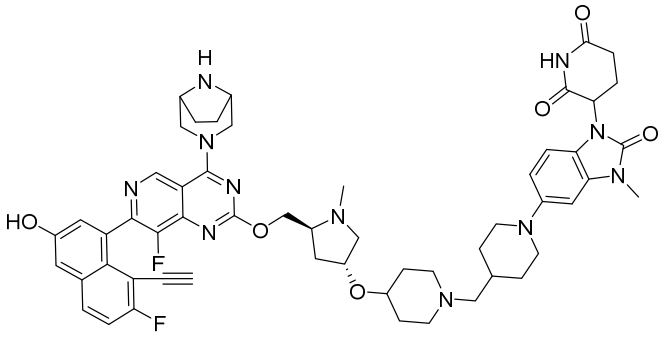
metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 96)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0.3 mmol, formiato) en diclorometano (3 ml) e isopropanol (3 ml) a 25 °C se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.7 mmol), 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol- 5-il]piperidin-4-carbaldehído (130 mg, 0.3 mmol, trifluoroacetato) y triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 0.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (2/1, 3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (22 %-52 % de acetonitrilo en agua (TFA) durante 9 min) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 44 %, sal de di-TFA) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) m/z: 1154.6 $[M+H]^+$.

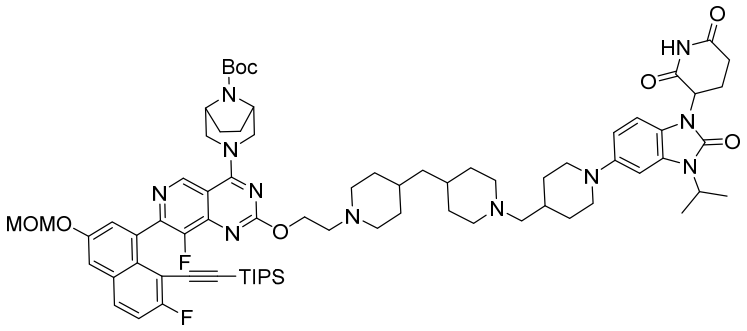
Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.1 mmol, di-trifluoroacetato) en diclorometano (5 ml) a 25 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter metil terc-butílico (50 ml), se filtró y la torta de filtración se purificó mediante HPLC preparativa (1 % - 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (78.1 mg, 63 %, sal de ácido trifórmico) como un sólido naranja. LC/MS (ESI) m/z: 1010.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 5H), 2.90 - 2.67 (m, 5H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 8H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H).

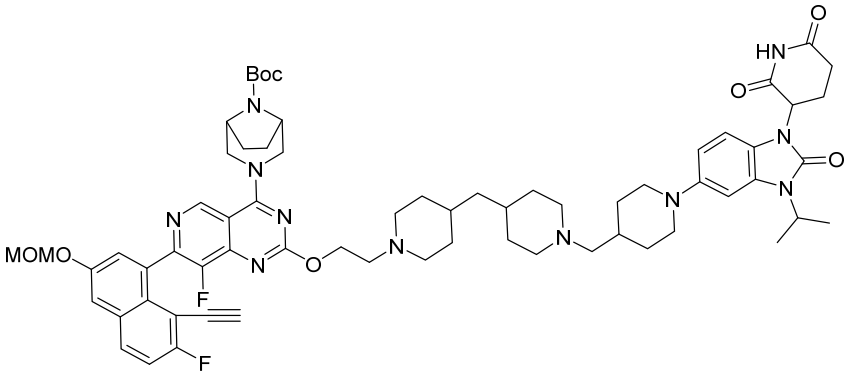
Ejemplo 112: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 98)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de terc-butil-3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (334 mg, 0.4 mmol) y di-trifluoroacetato de 3-[3-isopropil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0.8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 94 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1350.9 $[M+H]^+$.

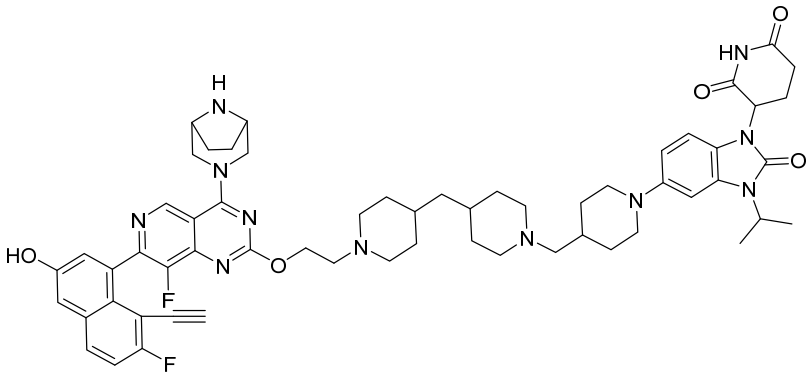
Etapa 2: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo- bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-

carboxilato de *terc*-butilo (560 mg, 0.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.89 g, 12 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0.5 ml), y la solución cruda se purificó directamente mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 61 %, sal de TFA) como un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1195.8 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona

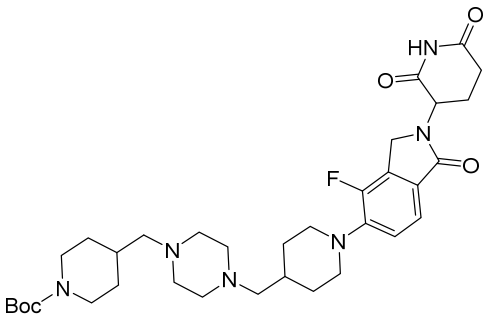


A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-isopropil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (117.4 mg, 40 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1050.7 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.18 (s, 2 H), 8.01 – 7.93 (m, 1 H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.95 - 6.84 (m, 2 H), 6.64 - 6.59 (m, 1 H), 5.30 - 5.22 (m, 1 H), 4.60 - 4.54 (m, 1 H), 4.52 - 4.42 (m, 3 H), 4.34 (br d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.67 - 3.58 (m, 5 H), 3.51 (br s, 2 H), 2.97 - 2.80 (m, 6 H), 2.72 - 2.65 (m, 3 H), 2.64 - 2.55 (m, 4 H), 2.17 (br d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.03 – 1.94 (m, 3 H), 1.92 - 1.83 (m, 2

H), 1.76 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 1.70 (br s, 3 H), 1.63 - 1.55 (m, 5 H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.32 - 1.18 (m, 4 H), 1.13 - 1.03 (m, 6 H).

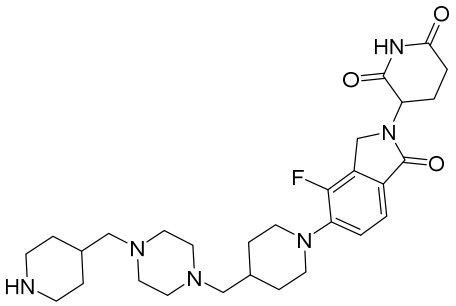
Ejemplo 113: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 101)

Etapa 1: Preparación de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



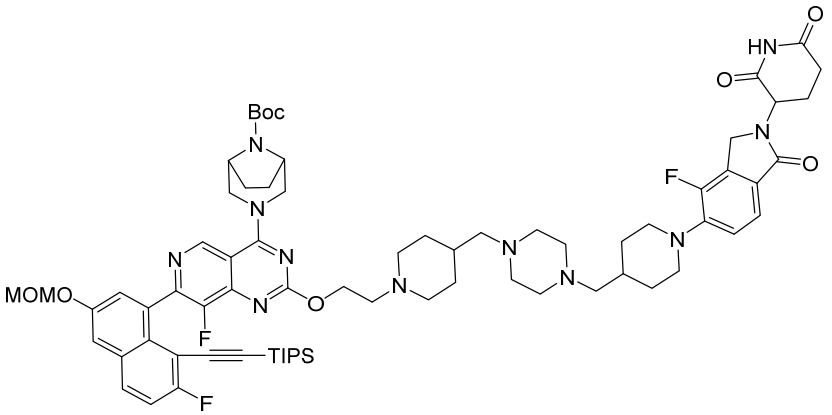
A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (500 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (5 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadieron 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (455 mg, 1.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (568 mg, 2.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 7/1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 58 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 641.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 3: Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 3H), 2.33 (s, 5H), 2.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.38 (s, 8H), 1.25 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (357 mg, crudo, sal de TFA) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 541.3 $[M+H]^+$.

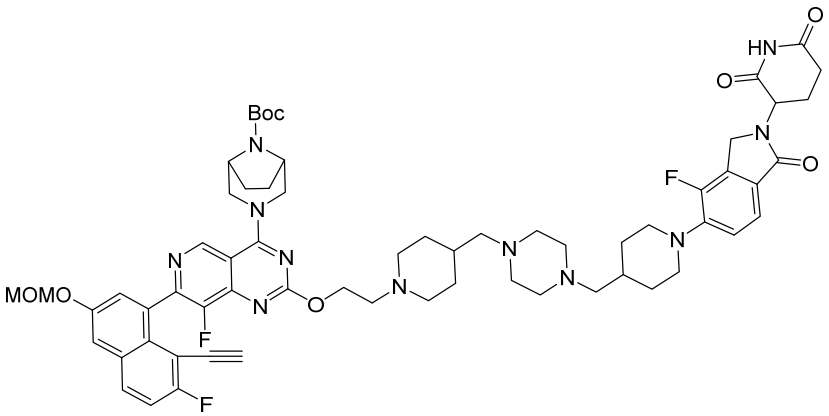
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (510 mg, 0.8 mmol, TFA) en diclorometano (5 ml) y alcohol isopropílico (5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0.41 ml, 2 mmol), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (625 mg, 0.8 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (330 mg, 1.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo

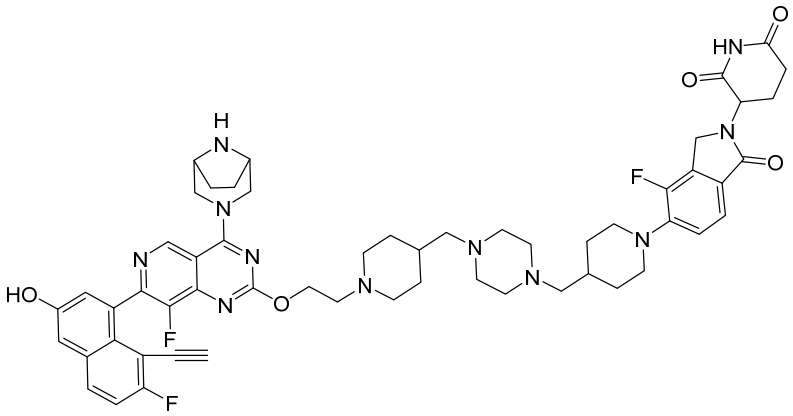
se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 8/1) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 53 %) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1326.7 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.26 g, 8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con agua (3 x 30 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (12 % a 42 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (343 mg, 71 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1170.6 $[M+H]^+$.

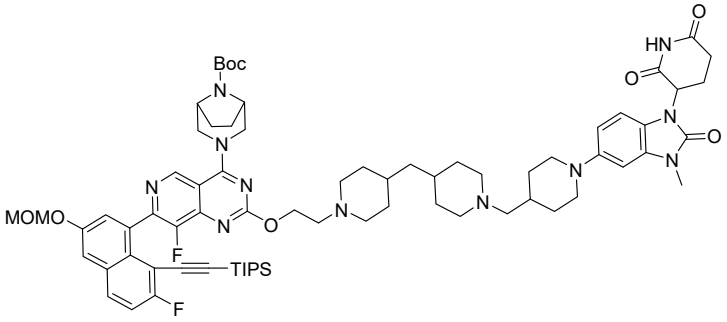
Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (548 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se suspendió en éter de petróleo (10 ml) y se filtró. La torta filtrada se purificó mediante HPLC preparativa (10 % a 40 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (332 mg, 65 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1026.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.32 - 10.19 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 3H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 3.21 - 3.13 (m, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.86 - 1.71 (m, 6H), 1.37 - 1.20 (m, 5H).

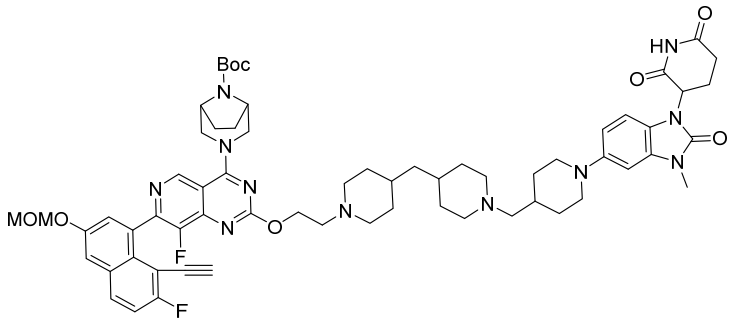
Ejemplo 114: Síntesis de -[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 102)

Etapa 1: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropil sililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (346 mg, 0.4 mmol) y di-trifluoroacetato de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (166 mg, 0.8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 100 ml) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 77 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 662.3 $[M/2+H]^+$.

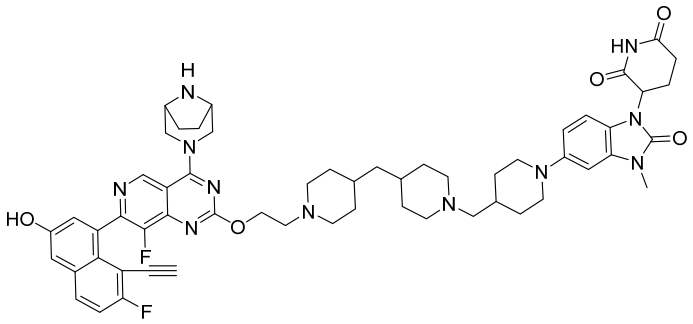
Etapa 2: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0.3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió fluoruro

de cesio (1.38 g, 9 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (0.5 ml), y la solución cruda se purificó directamente mediante HPLC preparativa (22 % a 52 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 15 min) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 53 %, sal de TFA) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 584.1 $[M/2+H]^+$.

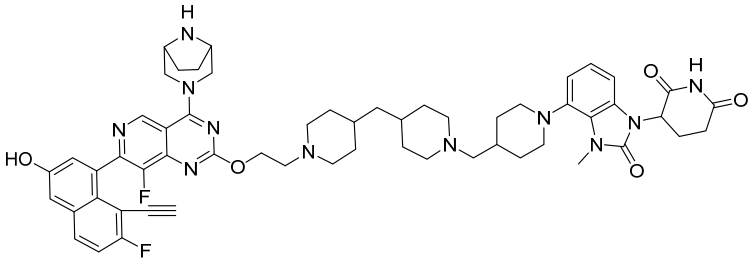
Etapa 3: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trituró con acetato de etilo/éter metil terc-butílico (1/10, 60 ml, después se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 25 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (43.8 mg, 23 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1022.6 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.18 (s, 2 H), 7.97 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.21 - 5.33 (m, 1 H), 4.54 - 4.48 (m, 1 H), 4.47 - 4.42 (m, 2 H), 4.36 (br d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.69 (br s, 2 H), 3.60 (br d, J = 15.2 Hz, 4 H), 3.29 (s, 3 H), 2.97 - 2.91 (m, 2 H), 2.89 - 2.83 (m, 3 H), 2.71 (br s, 2 H), 2.66 - 2.55 (m, 4 H), 2.22 - 2.18 (m, 2 H), 2.04 – 1.86 (m, 6 H), 1.80 - 1.71 (m, 6 H), 1.59 (br d, J = 11.2 Hz, 6 H), 1.33 - 1.19 (m, 4 H), 1.13 - 1.04 (m, 6 H).

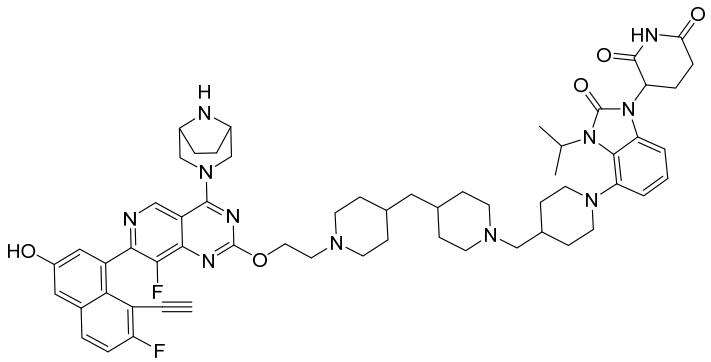
Ejemplo 115: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-

il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 133)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1022.19 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.10 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 7H), 2.73 - 2.63 (m, 6H), 2.20 (dd, J = 1.2, 4.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.15 - 1.04 (m, 6H).

Ejemplo 116: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 94)

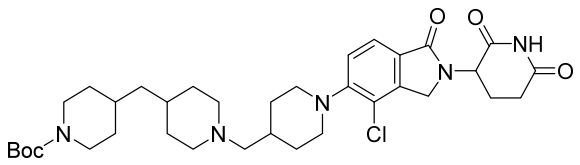


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-

d]pirimidin-2-il] oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1050.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 5.66 - 5.54 (m, 1H), 5.28 (br dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.71 (br s, 3H), 3.08 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 6H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.30 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 5H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.55 (m, 5H), 1.45 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 6H), 1.37 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.03 (m, 6H).

Ejemplo 117: Síntesis de 3-{4-cloro-5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-piperidin-2,6-diona (Compuesto 109)

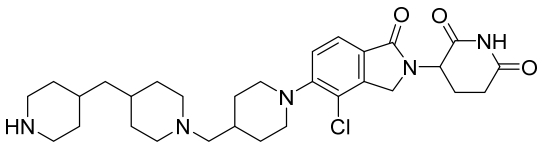
Etapa 1: Preparación de 4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)pipiridin-4-il)metil)pipiridin-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin- 4-carbaldehído (1 g, 3 mmol) en diclorometano (10 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadió acetato de 4-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (878 mg, 2.6 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.09 g, 5 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (5:1, 2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.61 g, 95 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 656.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 1H), 5.10 (br dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.59 (br d, J = 18.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H),

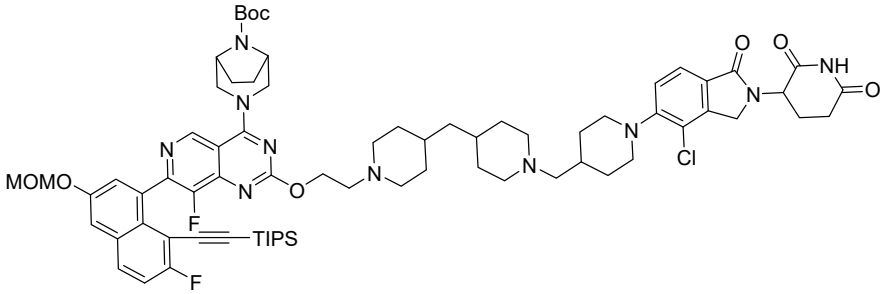
1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.01 - 0.85 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-(4-cloro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.61 g, 2 mmol) en diclorometano (16 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml, 0.1 mol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 97 %, sal de TFA) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 556.4 $[M+H]^+$.

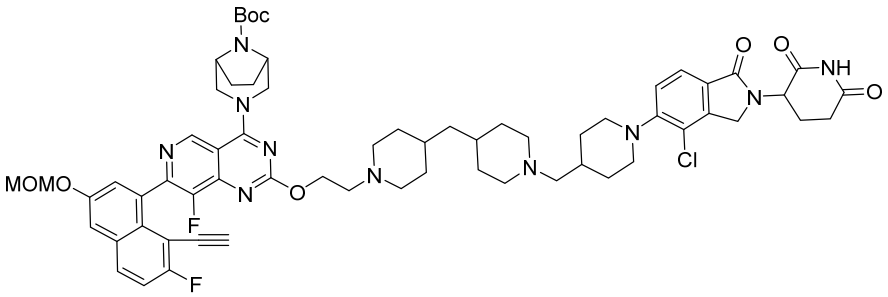
Etapa 3: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)piriro[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butil



A una solución de trifluoroacetato de 3-(4-cloro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-ilmetil) piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1.6 g, 2 mmol) en diclorometano (16 ml) e isopropanol (16 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.8 ml, 5 mmol) y 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.11 g, 2.6 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.01 g, 4.8 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 a

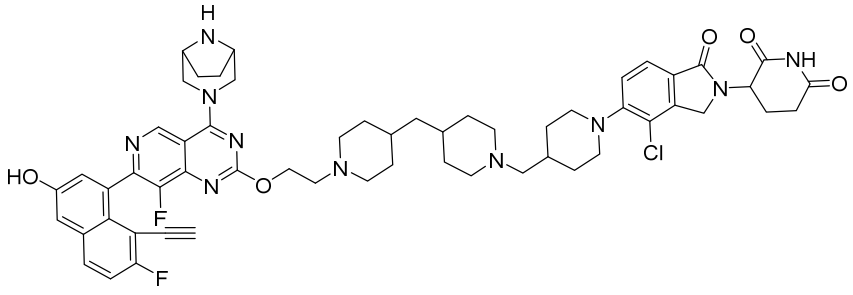
100 % de acetato de etilo/éter de petróleo, después 0 a 9 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (2.2 g, 68 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1341.7 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)etoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



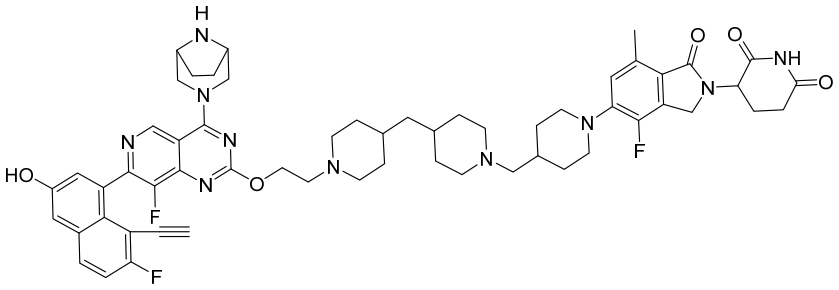
A una solución de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2.2 g, 1.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (22 ml) se le añadió fluoruro de cesio (7.47 g, 49 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (5:1, 2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (30 % a 60 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 92 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1185.6 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)etoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.8 g, 1.5 mmol) en diclorometano (18 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (18 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (50 ml) y se filtró. La torta de filtración se disolvió en dimetilsulfóxido y *N,N*-diisopropiletilamina para ajustar el pH a 7. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (785.5 mg, 45 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1041.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.25 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 3H), 3.77 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 5H), 2.81 - 2.68 (m, 4H), 2.59 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.44 (br dd, *J* = 4.4, 1Etapa 6: Hz, 1H), 2.36 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.68 (m, 8H), 1.62 (br d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.06 (m, 6H).

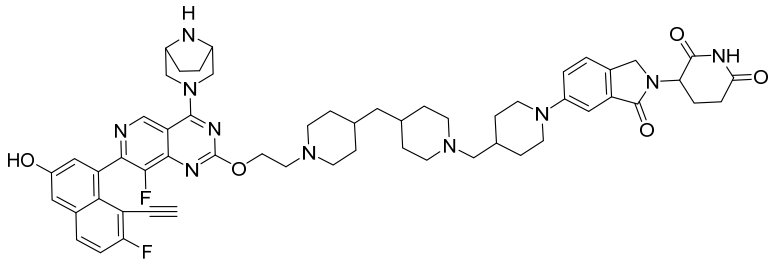
Ejemplo 118: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 149)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1039.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz,

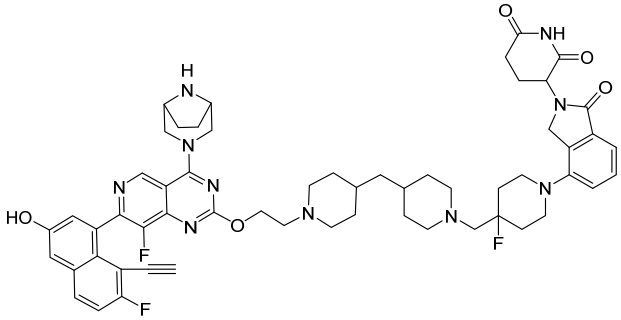
1H), 4.56 - 4.33 (m, 5H), 4.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.47 (dd, J = 3.2, 4.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 5H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 5H), 1.83 - 1.64 (m, 7H), 1.59 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.39 - 1.19 (m, 4H), 1.16 - 1.00 (m, 6H).

Ejemplo 119: Síntesis de 3-{6-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 110)



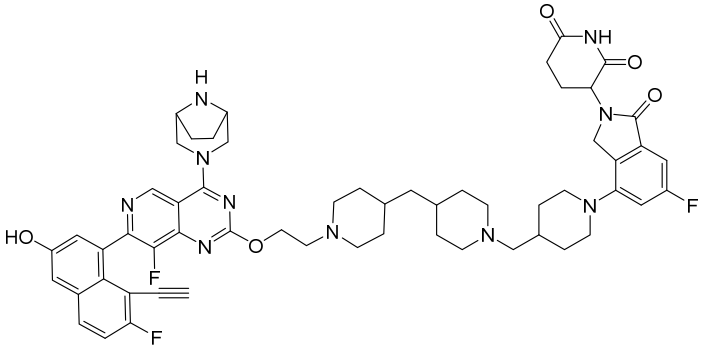
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1007.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.05 - 2.87 (m, 5H), 2.82 - 2.68 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 7H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.27 - 1.04 (m, 8H).

Ejemplo 120: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 125)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1026.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 5H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.8 Hz, 5H), 3.44 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 5H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.05 (t, J = 10.4 Hz, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.77 (s, 4H), 1.57 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 5H).

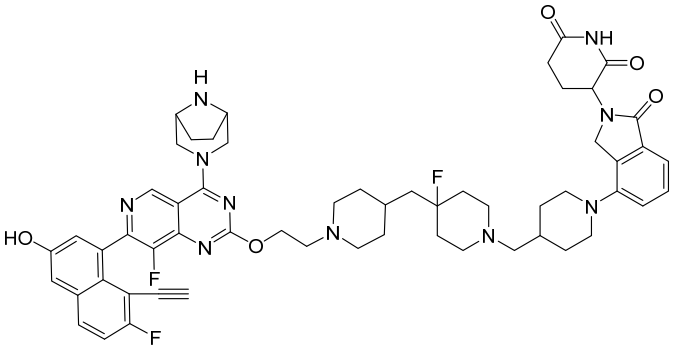
Ejemplo 121: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 130)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-

oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 3H), 5.00 - 4.78 (m, 3H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 4H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.74 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 6H), 1.60 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 5H).

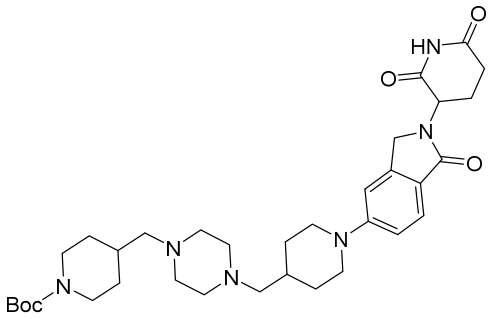
Ejemplo 122: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 131)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piridin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1025.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.79 - 9.48 (m, 2H), 9.42 - 9.26 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 4H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 3H), 3.73 - 3.34 (m, 10H), 3.19 - 2.87 (m, 7H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.21 - 1.71 (m, 16H), 1.71 - 1.27 (m, 6H).

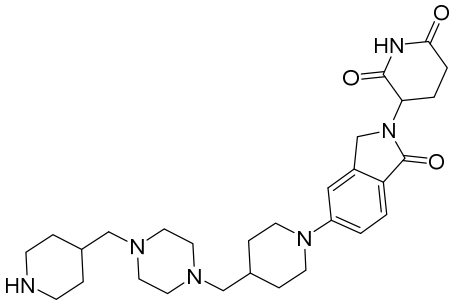
Ejemplo 123: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 111)

Etapa 1: Preparación de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (500 mg, 1.4 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.7 mmol), 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (398 mg, 1.4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (894 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 8/1) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, 27 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 623.5[M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.21 (dd, *J* = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 5H), 2.76 - 2.55 (m, 9H), 2.44 - 2.28 (m, 5H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.22 (m, 3H), 1.18 - 1.02 (m, 2H).

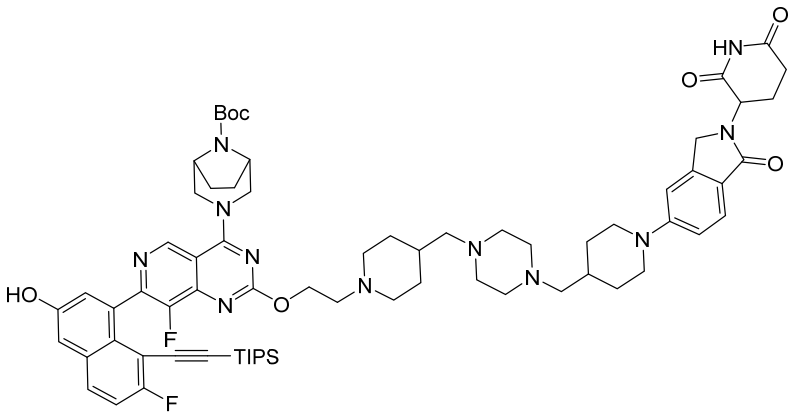
Etapa 2: Preparación de 3-[1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (242 mg, 0.4 mmol) en

diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 3-[1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (247 mg, crudo, sal de TFA) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 523.4 $[M+H]^+$.

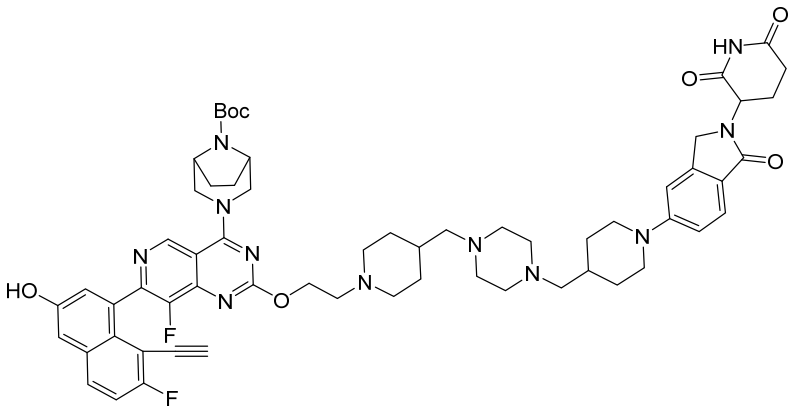
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 3-[1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (247 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (3 ml), isopropanol (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) se le añadieron 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (294 mg, 0.4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (164 mg, 0.8 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 7/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1264.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 4H), 3.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 5H), 2.60 (s, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 6H), 2.28 - 2.05 (m, 5H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H),

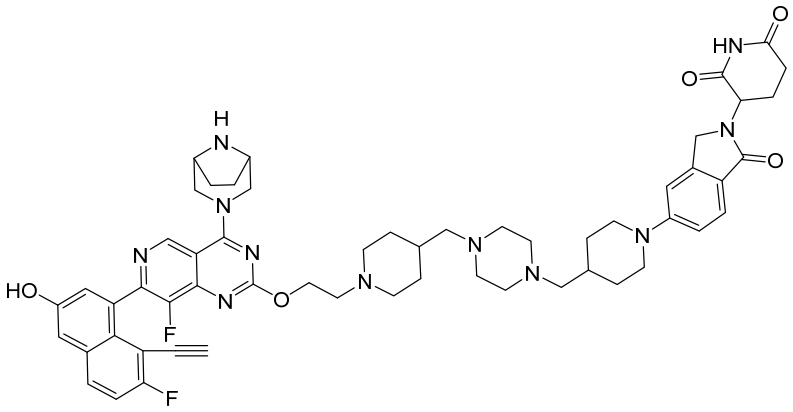
1.81 - 1.62 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.33 - 1.21 (m, 6H), 1.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 18H), 0.57 - 0.41 (m, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



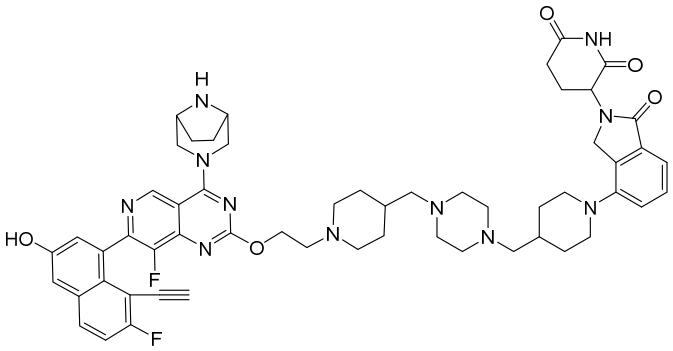
A 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-hidroxi-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió fluoruro de cesio (1.08 g, 7 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 7/1) para proporcionar el compuesto del título (274 mg, crudo) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 1108.6 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (274 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se suspendió en éter de petróleo (10 ml) y se filtró. La torta filtrada se disolvió con dimetilsulfóxido (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina para ajustar el pH a 8. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (107 mg, 43 %, sal de 3 ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1008.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 3H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.42 - 2.22 (m, 8H), 2.18 - 1.91 (m, 6H), 1.75 (s, 6H), 1.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.26 - 0.98 (m, 5H).

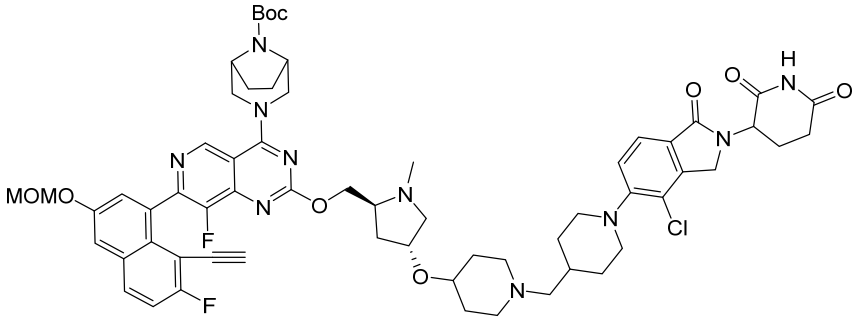
Ejemplo 124: Síntesis de 3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 136)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido naranja, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1008.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 5.11 (br dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 3H), 4.40 - 4.20 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 4H), 2.58 (br d, J = 17.6 Hz, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.41 - 2.23 (m, 6H), 2.16 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 5H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.64 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 2H).

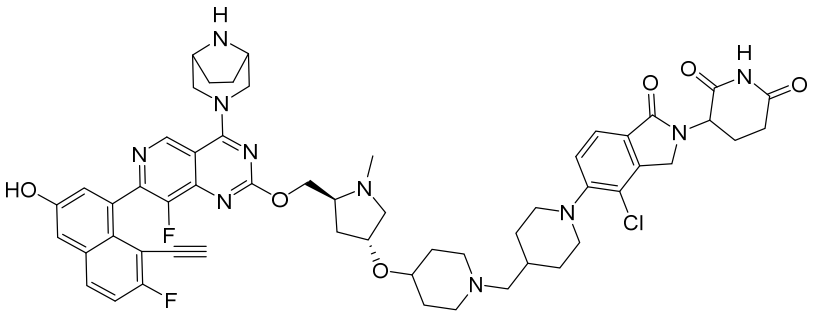
Ejemplo 125: Síntesis de 3-(5-(4-((4-(((3*R*,5*S*)-5-(((4-((1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 113)

Etapa 1: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(((2*S*,4*R*)-4-((1-((1-(4- cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbaldehído (122 mg, 0.3 mmol) y 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (2 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió *N*-metilmorfolina (63 mg, 0.6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadió ácido acético (38 mg, 0.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo/isopropanol (5:1, 2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 65 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1173.6 $[M+H]^+$.

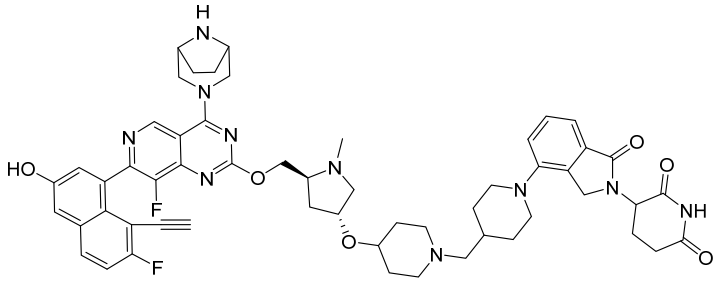
Etapa 2: Preparación de 3-(5-(4-((4-(((3*R*,5*S*)-5-(((4-((1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A (1*R*,5*S*)-3-(2-(((2*S*,4*R*)-4-((1-((1-(4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se evaporó con éter de petróleo (2 x 100 ml), y el residuo resultante se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y trietilamina para ajustar el pH a 7. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (3 % a 33 % de acetonitrilo en agua (ácido

fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (94.0 mg, 41 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1030.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 4.8, 1Etapa 2: Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 4H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H).

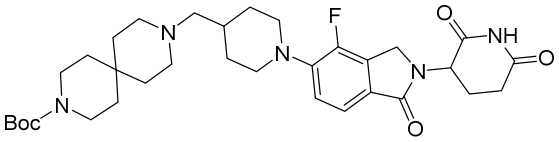
Ejemplo 126: Síntesis de 3-(4-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 115)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-(((3*R*,5*S*)-5-(((4-((1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 995.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 9.2Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 11H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H).

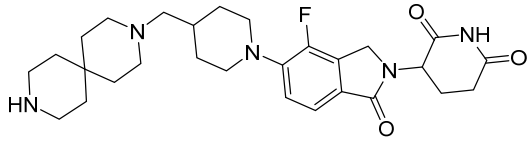
Ejemplo 127: Síntesis de 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 121)

Etapa 1: Preparación de 9-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (337 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadieron *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.2 ml, 1 mmol) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (450 mg, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (766 mg, 3.6 mmol), y la mezcla se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 81 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 612.5 $[M+H]^+$.

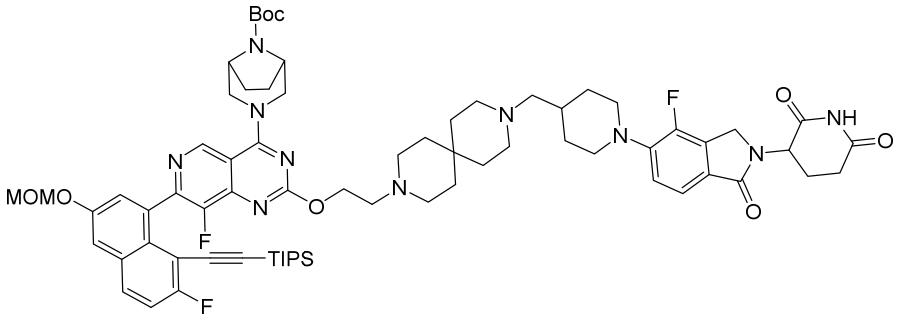
Etapa 2: Preparación de 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 9-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (6.0 ml, 81 mmol) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h a 20 °C. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 99 %, sal de TFA) como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 512.4 $[M+H]^+$.

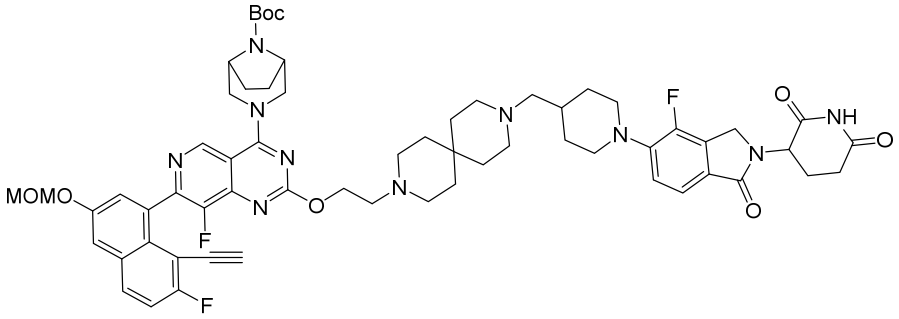
Etapa 3: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-

(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-[5-[4-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ilmetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona trifluoroacético (610 mg, 0.97 mmol) en diclorometano (8 ml) e isopropanol (8 ml) se le añadieron *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.3 ml, 2 mmol) y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1 mmol), y la mezcla se agitó durante 0.5 h a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (620 mg, 2.9 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol=10:1) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 79 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1298.8 $[M+H]^+$.

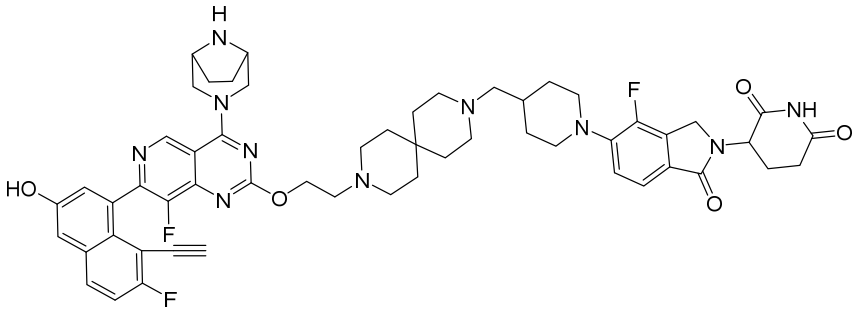
Etapa 4: Preparación de 3-[2-[2-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-[2-[2-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-

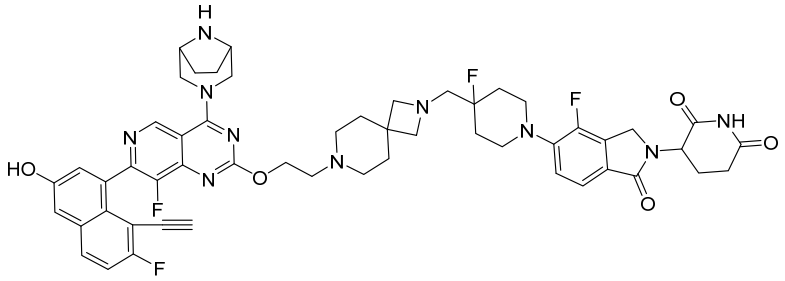
triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 0.8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 25 °C se le añadió fluoruro de cesio (3.51 g, 23 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 80 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1141.7 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



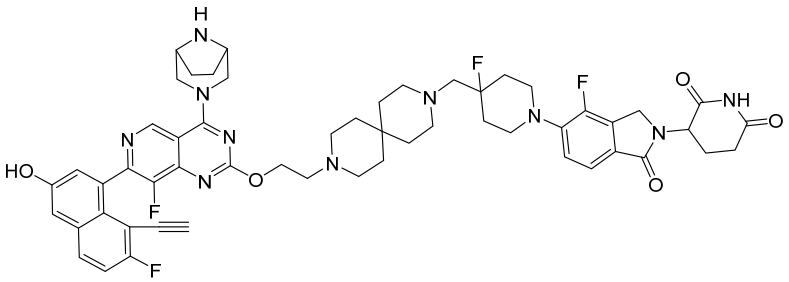
A 3-[2-[2-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 0.6 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml) a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 0.5 h a 20 °C. La mezcla de reacción se vertió en éter metil terc-butílico (10 ml) y se filtró. La torta de filtración se purificó mediante HPLC preparativa (0 %-30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 11 min) para proporcionar el compuesto del título (214 mg, 33 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 997.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 3H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 4H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 8H), 1.33 – 1.22 (m, 2H).

Ejemplo 128: Síntesis de 3-(5-{4-[(7-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 119)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido naranja, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 987.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.6, 13.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 4H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 3H), 3.04 (s, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.72 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 6.0, 11.2 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 6H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

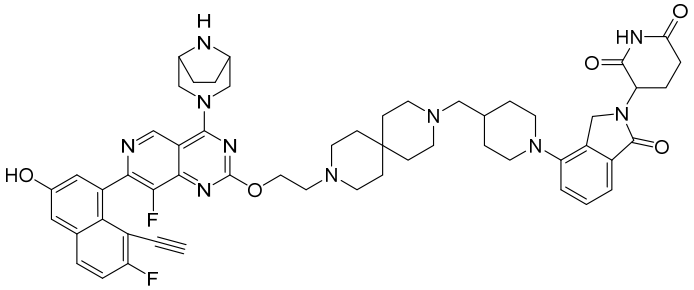
Ejemplo 129: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 120)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-

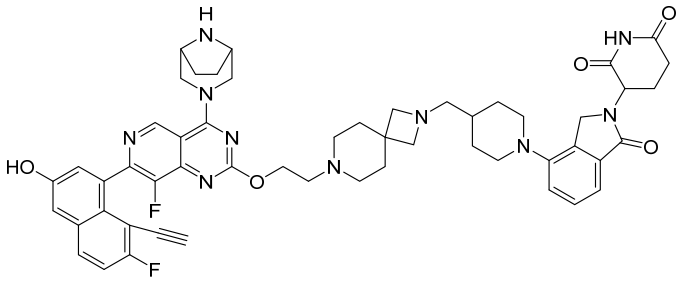
d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 1015.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.36 (m, 6H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 3.74 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 3.02 (dd, J = 10.0, 11.2 Hz, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 6H), 1.49 - 1.35 (m, 8H).

Ejemplo 130: Síntesis de 3-(4-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 132)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 979.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.27 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 4H), 2.58 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.41 (s, 8H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).

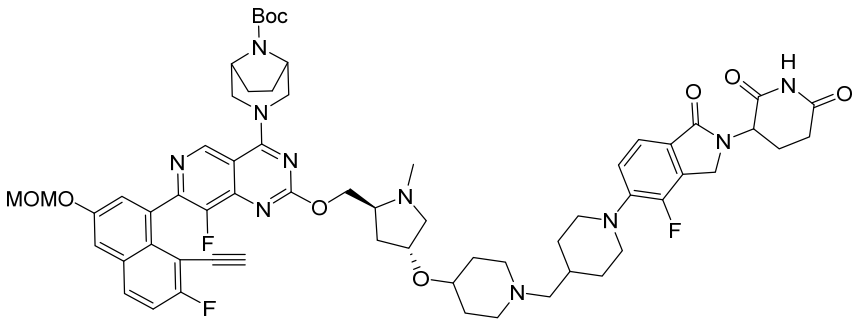
Ejemplo 131: Síntesis de 3-(4-{4-[(7-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 135)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[9-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido blanco). LC/MS (ESI) *m/z*: 951.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 7H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 7H), 2.43 - 2.35 (m, 5H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 7H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H).

Ejemplo 132: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 122)

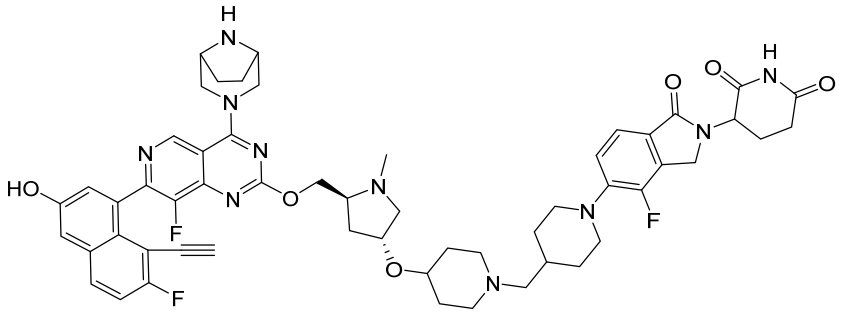
Etapa 1: Preparación de 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-(4-piperidiloxi)pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le

añadieron diisopropiletilamina (0.03 ml, 0.2 mmol), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (121 mg, 0.3 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (206 mg, 0.97 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano/isopropanol (3 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 8/1) para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 34 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1157.6 $[M+H]^+$.

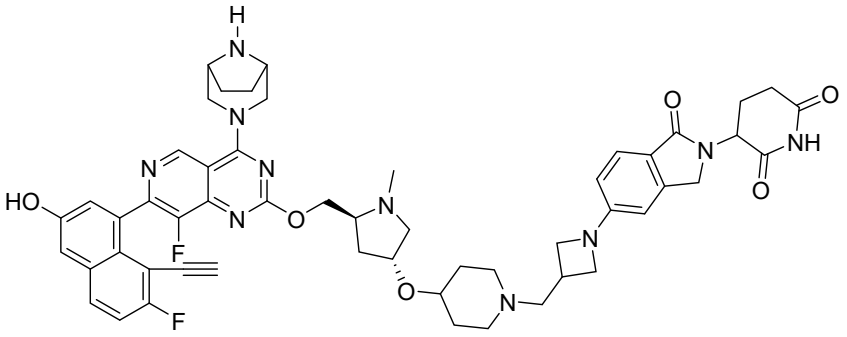
Etapa 2: Preparación de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona



A 3-[2-[[(2S,4R)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (128 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se trituró con éter metil terc-butílico (30 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa (1 % a 30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 85 %, sal de ácido difórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1013.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 5.0, 1Etapa 3: Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 1Etapa 8: Hz, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.41 (dd, *J* = 4.6, 13.0 Hz, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 3H),

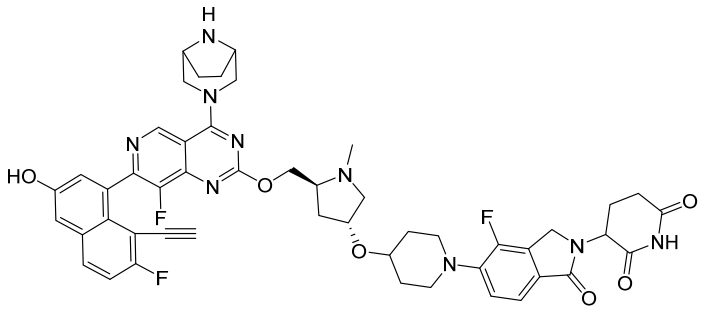
2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 7H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.17 (m, 2H).

Ejemplo 133: Síntesis de 3-(5-{3-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]azetidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 164)



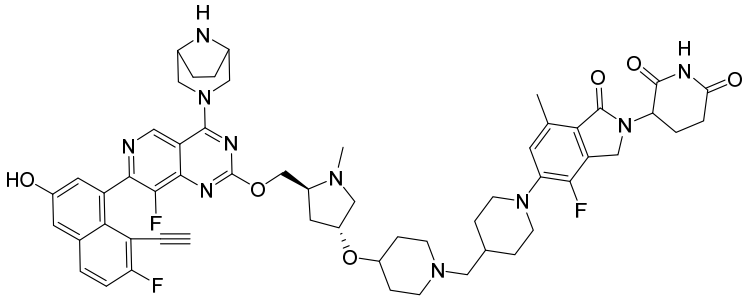
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo claro). LC/MS (ESI) *m/z*: 967.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m,1H), 7.35 - 7.29 (m,2H), 7.21 - 7.20 (m,1H), 6.50 - 6.48 (m, 2H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.49 - 4.47 (m, 2H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 4.25 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 6H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 6H), 1.62 - 1.57 (m, 2H).

Ejemplo 134: Síntesis de 3-[5-(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 103)



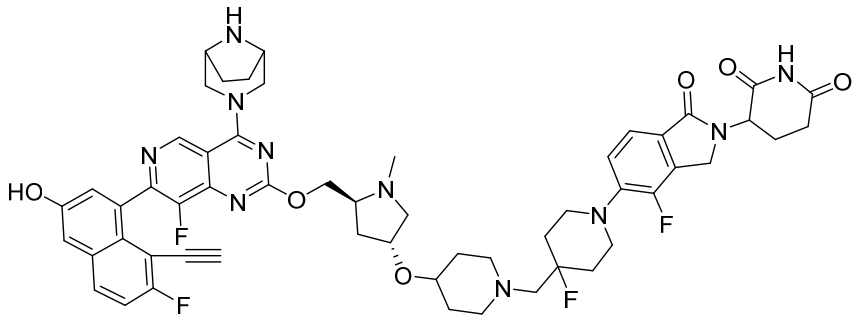
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 917.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 3.96 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 5H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 5H), 1.77 – 1.74 (m, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 2H).

Ejemplo 135: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 151)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1027.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.13 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.47 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 8H), 1.66 (br s, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H).

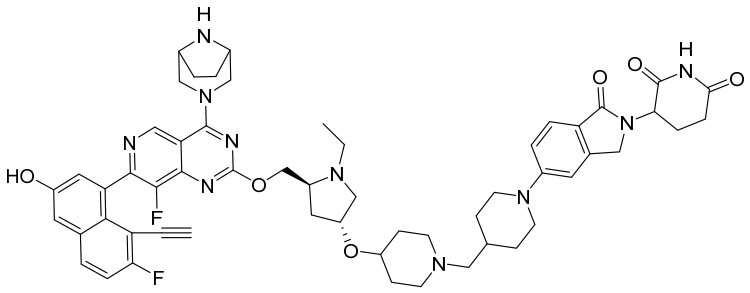
Ejemplo 136: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 112)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1031.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.05 - 2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 2H),

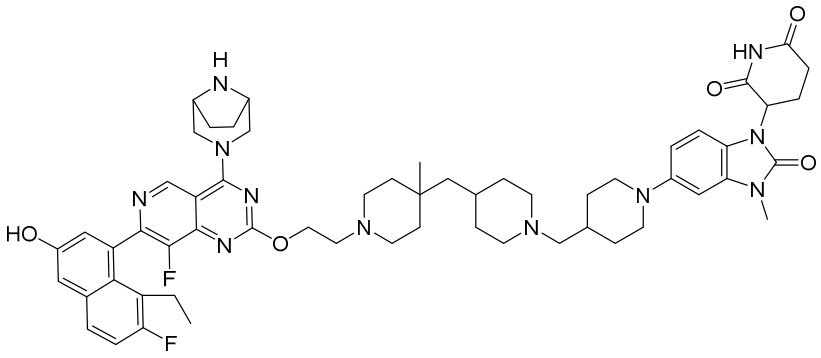
2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.60 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 5H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 1.78 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 2H).

Ejemplo 137: Síntesis de 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-etilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 165)



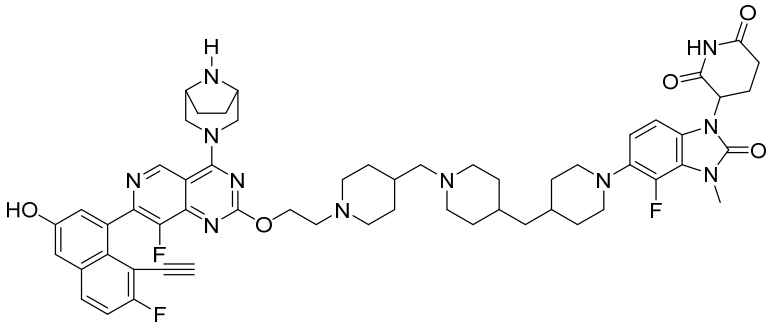
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(4-{[(3R,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1009.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 - 10.91 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.54 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.31 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.98 (br dd, J = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 2.92 (td, J = 5.2, 8.0 Hz, 2H), 2.80 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.37 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.03 (br dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 3H).

Ejemplo 138: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 179)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanco, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 - 10.94 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 5.27 (br dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 4H), 3.55 (br d, *J* = 12.0 Hz, 7H), 3.31 - 3.27 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.72 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 2.52 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.76 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 3H), 1.59 (br d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.41 - 1.16 (m, 8H), 1.13 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

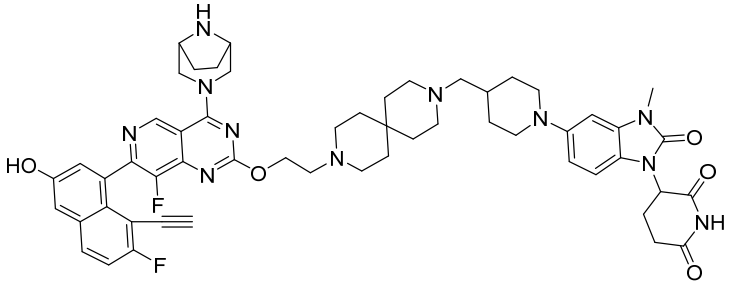
Ejemplo 139: Síntesis de 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 166)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({1-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-

d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-2-oxo-3-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1040.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 3H), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.66 (s, 5H), 3.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 6H), 2.72 - 2.57 (m, 7H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.88 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 5H), 1.62 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 6H).

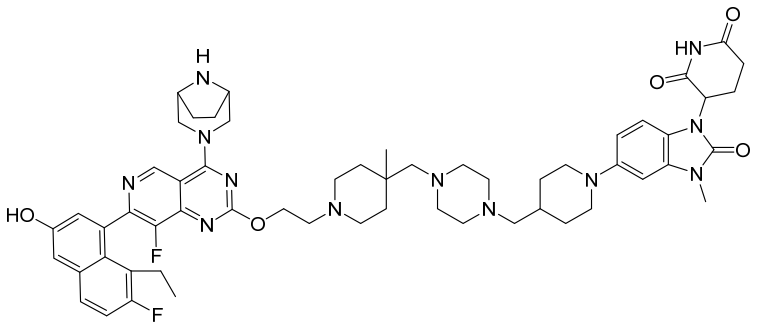
Ejemplo 140: Síntesis de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Compuesto 171)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 998.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 5H), 3.83 - 3.62 (m, 5H), 3.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 7H), 1.42 (s, 8H), 1.30 - 1.15 (m, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 141: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-

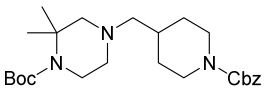
il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 180)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1041.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 4H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.56 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00 - 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.47 (br d, J = 4.0 Hz, 7H), 2.41 - 2.27 (m, 8H), 2.20 - 2.03 (m, 6H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (br d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 142: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 162)

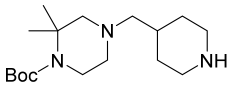
Etapa 1: Preparación de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-2,2-dimetil- piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 47 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadieron 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (12.5 g, 50 mmol), ácido acético (1.3 ml, 23 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (19.8 g, 93 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con solución acuosa saturada

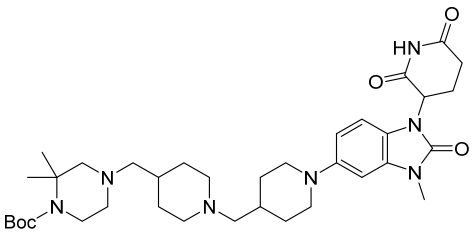
de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua (ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (20 g, 96 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 446.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 2,2-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-2,2-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23.4 g, 52 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (4 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno, después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 40 °C durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16 g, crudo) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 312.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.60 (dt, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (tdd, *J* = 3.6, 7.2, 14.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 1.17 - 1.05 (m, 2H).

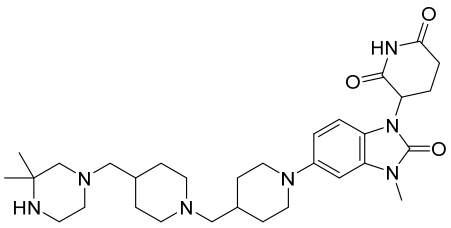
Etapa 3: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol -5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-2,2-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 2,2-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (360 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (15 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadieron trifluoroacetato de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (500 mg, 1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.7 ml, 4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (438 mg, 2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Los extractos

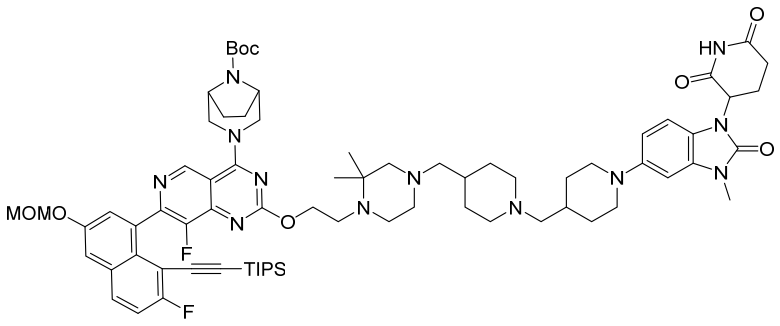
orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter metil terc-butílico (40 ml) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 666.5 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol -5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-2,2-dimetil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (680 mg, 1 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5.0 ml, 67 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en agua (ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 58 %, sal de 3 ácido fórmico) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 566.4 $[M+H]^+$.

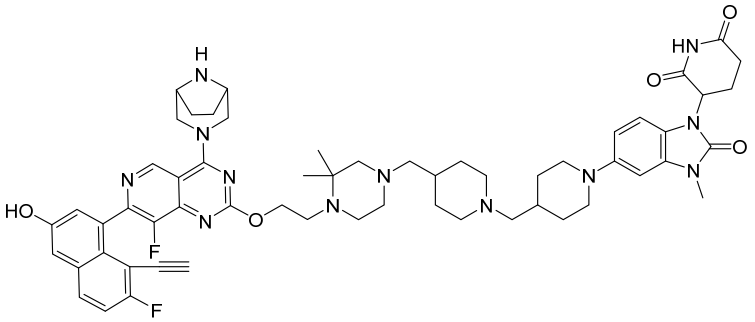
Etapa 5: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-\3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-2,2-dimetil-piperazin-1-il]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 3-[5-[4-[[4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (171 mg, 0.2 mmol, 3 formiato) y 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (234 mg, 0.3 mmol) en

dimetilsulfóxido (3 ml) y diclorometano (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (171 mg, 1.3 mmol) e isopropilato de titanio(IV) (0.1 ml, 0.5 mol), y la mezcla se dejó agitar a 45 °C durante 3 h. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (103 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 676.7 $[M/2+H]^+$.

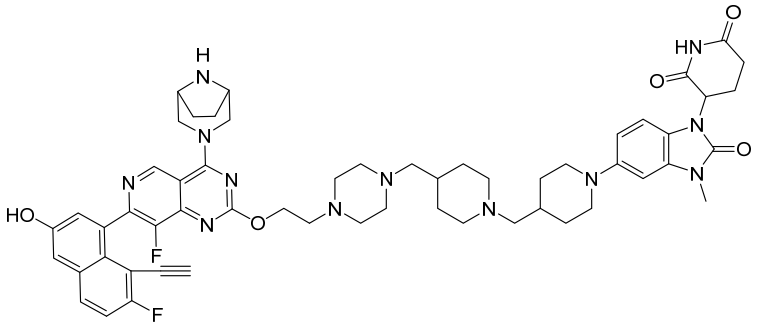
Etapa 6: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



El compuesto del título puede prepararse de una manera análoga a las etapas 17 y 18 de 3-(5-{4-[(9-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil]piperidin-1-il}-4-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1051.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 8H), 3.56 (d, *J* = 12.4 Hz, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 6H), 2.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 4H), 1.89 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 7H), 1.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

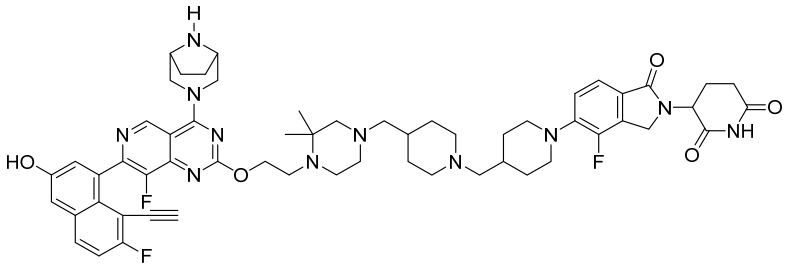
Ejemplo 143: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperazin-1-

il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 173)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1023.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.65 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.85 - 1.57 (m, 6H), 1.47 (s, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 2H).

Ejemplo 144: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 174)

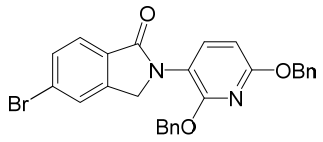


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(4-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-

d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona. (sólido blanquecino). LC/MS (ESI) *m/z*: 1054.7 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 10.24 - 10.06 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 3H), 2.96 - 2.71 (m, 6H), 2.61 (br s, 3H), 2.56 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.15 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.92 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.60 (m, 7H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 6H).

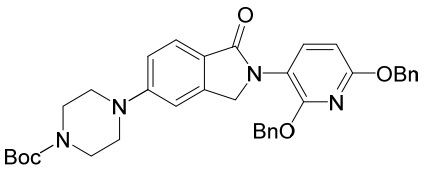
Ejemplo 145: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metilo (Compuesto 114)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona



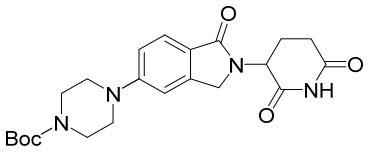
A una solución de 2,6-dibenciloxipiridin-3-amina (5.0 g, 16 mmol) y 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (5.03 g, 16 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (50 ml) se le añadió diisopropiletilamina (8.5 ml, 49 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (60 %-90 % de acetonitrilo en agua (ácido trifluoroacético) durante 23 min) para proporcionar el compuesto del título (6.02 g, 74 %) como un sólido marrón oscuro. LC/MS (ESI) m/z: 501.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 11H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.78 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



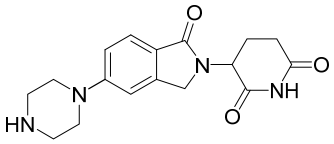
A una solución de 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona (900 mg, 1.8 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (334 mg, 1.8 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (141 mg, 0.18 mmol) y carbonato de cesio (1.17 g, 3.6 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (623 mg, 57 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 607.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 10H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-[2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (673 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), y la mezcla resultante se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces, después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (480 mg, crudo) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z: 429.4 $[M+H]^+$.

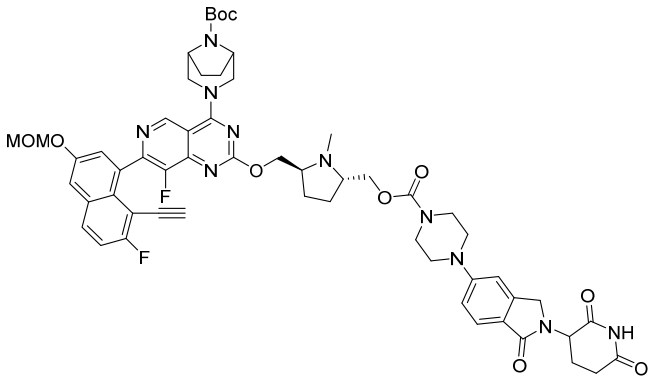
Etapa 4: Preparación de 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.08 ml, 1 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (0 %-16 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (366 mg, 96 %, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco. LC/MS(ESI) m/z: 329.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,

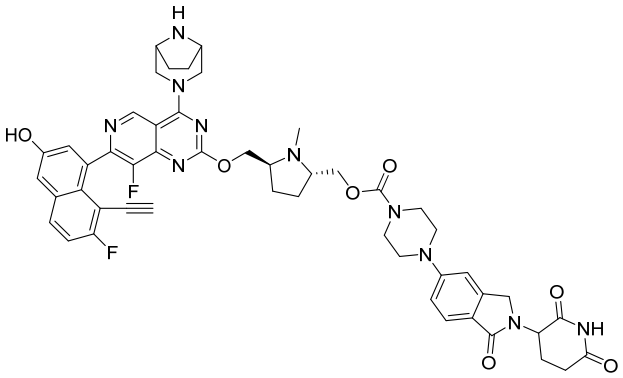
DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.81 - 8.75 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H).

Etapa 5: Preparación de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



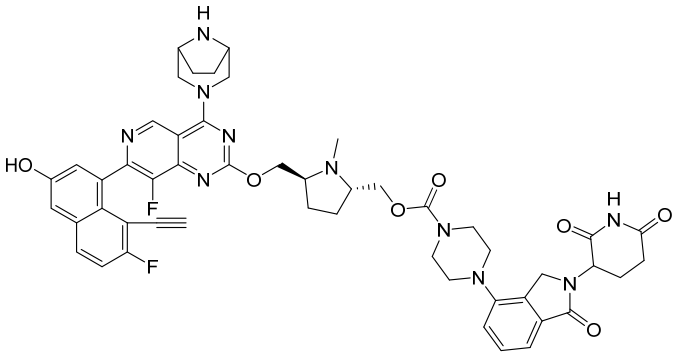
A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[[(2S,5S)-1-metil-5-[(4-nitrofenoxi)carboniloximetil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (490 mg, 0.5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le añadieron dimetilaminopiridina (7 mg, 0.05 mmol), trietilamina (0.2 ml, 2 mmol) y formiato de 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (208 mg, 0.55 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (27 %-57 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 37 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 1085.8 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metilo



A una solución de 3-[2-[[(2S,5S)-5-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carbonil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0.05 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (4 %-34 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 10 min) para proporcionar el compuesto del título (57.0 mg, 28 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) m/z: 941.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 - 10.89 (m, 1H), 9.02 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 6H), 3.51 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.19 - 3.14 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.67 (s, 5H), 1.63 - 1.58 (m, 1H).

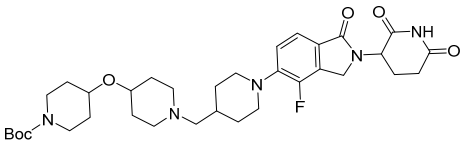
Ejemplo 146: Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-carboxilato de [(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metilo (Compuesto 117)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de [(2S,5S)-5-{[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]metil}-1-metilpirrolidin-2-il]metilo. (sólido amarillo). LC/MS (ESI) *m/z*: 941.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.08 - 8.97 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 3H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.51 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.70 (s, 6H).

Ejemplo 147: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 106)

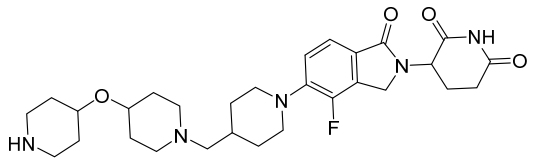
Etapa 1: Preparación de 4-((1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin- 5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il) piperidin- 4-carbaldehído (400 mg, 1.1 mmol) y 4-(piperidin-4-iloxi) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (305 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (4 ml) y dimetilsulfóxido (4 ml) se le añadió ácido acético (0.12 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (454 mg, 2.1 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo/isopropanol (5:1, 30 ml x 2). Los extractos orgánicos

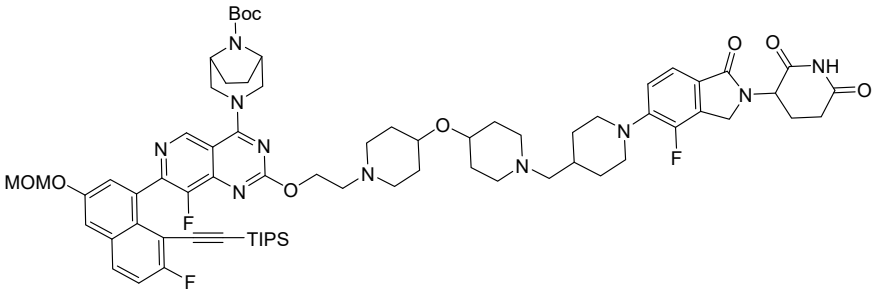
combinados se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo, después 0-15 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 89 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 642.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)metil) piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



A una solución de 4-((1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin- 5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.5 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (350 mg, crudo, sal de TFA) como un aceite marrón.

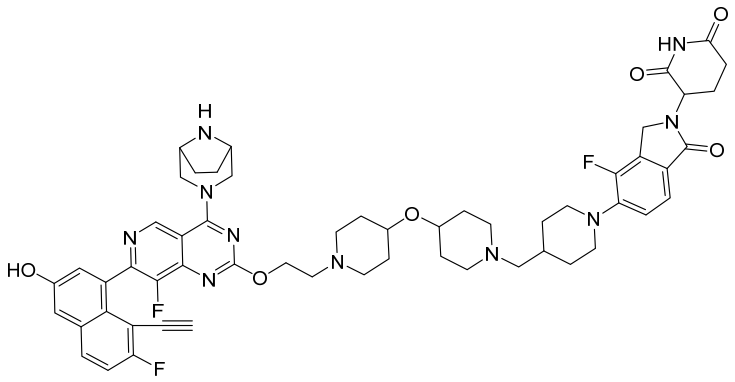
Etapa 3: Preparación de (1*R*,5*S*)-3-(2-(2-(4-((1-((1-(2-(2,6- dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)piriro[4,3-*d*]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-(4-((4-(piperidin-4-iloxi)piperidin-1-il)metil) piperidin-1-il)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.28 ml, 1.6 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Después se le añadieron 3-(8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (728 mg, 0.9 mmol) y ácido acético (0.06

ml, 1 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (226 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo/isopropanol (5: 1, 30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo, después 0-15 % de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 61 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 1328.6 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

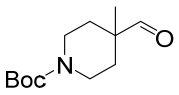


El compuesto del título puede prepararse de una manera análoga a las etapas 4 y 5 de 3-(5-(4-((4-((1-(2-((4-(-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi)etil)piridin-4-il)metil)piridin-1-il)metil)piridin-1-il)-4-cloro-1-oxoisoindolin-2-il)piridin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1028.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 4H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 8H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.75 (s, 9H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.17 (m, 2H).

Ejemplo 148: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-

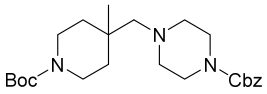
il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 160)

Etapa 1: Preparación de 4-formil-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



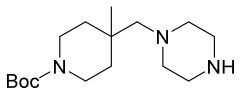
A una solución de 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.0 g, 22 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron el reactivo de Dess-Martin (13.8 g, 33 mmol) y bicarbonato de sodio (3.7 g, 44 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua/bicarbonato de sodio/sulfito de sodio (1:1:1, 180 ml), después se extrajo con diclorometano (100 ml). El extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 6/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 80 %) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-metil-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-formil-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.1 g, 14 mmol) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (2.2 ml, 11 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadieron cloro(triisopropoxi)titanio (5.7 ml, 17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (7.2 g, 34 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título (3.4 g, 69 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 432.2 $[M+H]^+$.

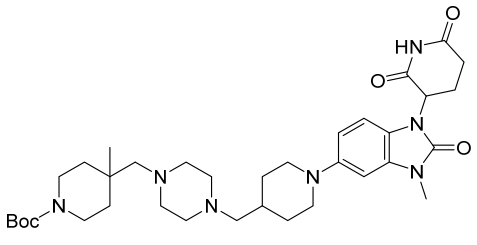
Etapa 3: Preparación de 4-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-metil-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3.4 g, 8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadieron paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (500 mg), y la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno, después se agitó a 50 °C durante 16 h bajo una atmósfera de

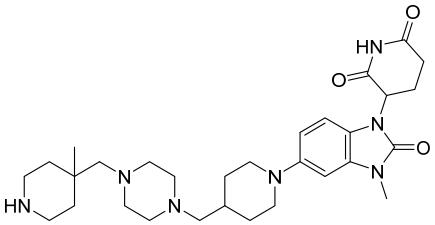
hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.3 g, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 298.3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



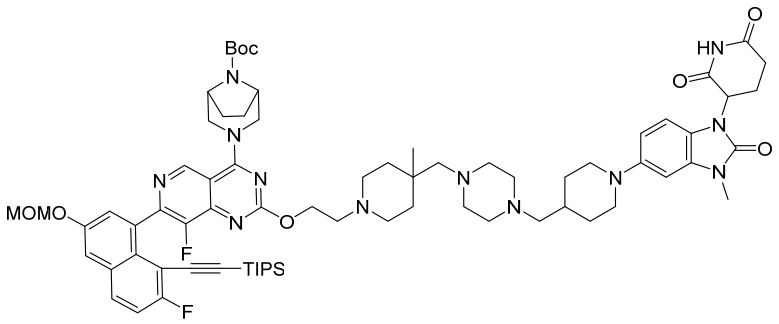
A una solución de 4-metil-4-(piperazin-1-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.2 g, 7.4 mmol) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (2.7 g, 7.4 mmol) en diclorometano (15 ml) e isopropanol (15 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (4.7 g, 22 mmol) y ácido acético (0.4 ml, 7 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (4.0 g, 82 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 652.4 $[M+H]^+$.

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



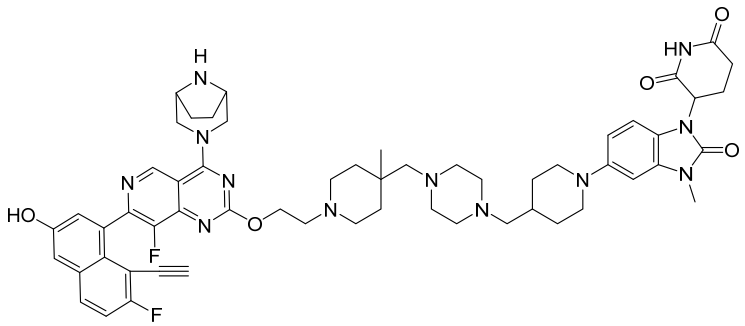
A una solución de 4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 6 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10.0 ml, 135 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (1 %-30 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico) durante 9 min) para proporcionar el compuesto del título (2 g, 54 %, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo.

Etapa 6: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-4-metil-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de formiato de 3-[3-metil-5-[4-[[4-[(4-metil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (4 ml) e isopropanol (4 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.6 mmol), ácido acético (45 mg, 0.75 mmol), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (483 mg, 0.6 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (319 mg, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 6/1) para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 84 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1337.6 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona

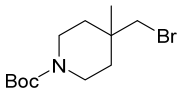


El compuesto del título puede prepararse de una manera análoga a las etapas 4 y 5 de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-

pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1037.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (br d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.67 (br d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.56 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 6H), 2.47 (br s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 6H), 2.14 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (br s, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.47 - 1.47 (m, 1H), 1.47 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.22 (br d, J = 11.2 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H).

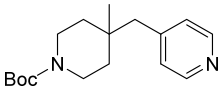
Ejemplo 149: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 161)

Etapa 1: Preparación de 4-(bromometil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



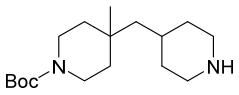
A una solución de 4-(hidroximetil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (17 g, 74 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió trifenilfosfina (23.33 g, 89 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Después, se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (27.04 g, 82 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), después se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (20 g, 92 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J* = 4.0, 9.6, 13.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 4-metil-4-(4-piridilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



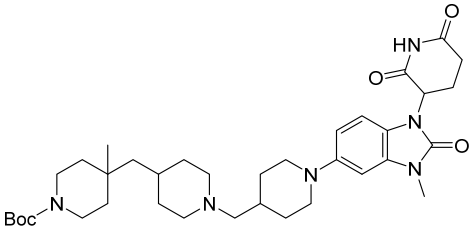
Se combinaron 4-bromopiridina (4.92 g, 31 mmol), 4-(bromometil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.0 g, 24 mmol), hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluoro metil)-2-piridil]fenil]4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina iridio (269 mg, 0.24 mmol), dicloruro de 4-*terc*-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina níquel(II) (48 mg, 0.12 mmol), bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (7.4 ml, 24 mmol) y carbonato de sodio (5.08 g, 48 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 34 W (7 cm de distancia) con ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (2.9 g, 42 %) como un aceite amarillo.

Etapa 3: Preparación de 4-metil-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



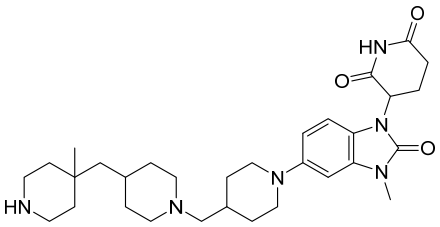
A una solución de 4-metil-4-(4-piridilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.6 g, 9 mmol) y ácido acético (1.1 ml, 19 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió óxido de platino(iv) (407 mg, 1.8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno, después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (2 mpa) a 50 °C durante 48 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3 g, 80 %, sal de ácido acético) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 297.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 6.22 (m, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.33 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



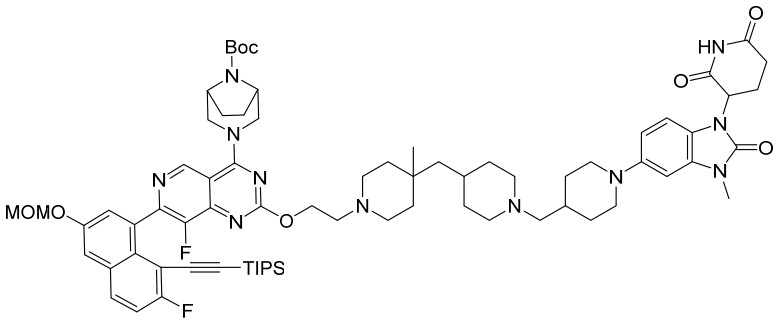
A una solución de diacetato de 4-metil-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.29 g, 3 mmol) en diclorometano (10 ml) y dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.1 ml, 6 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Después se le añadió trifluoroacetato de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (1 g, 2 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.31 g, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 74 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 651.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 7.93 (m, 1H), 6.74 - 6.52 (m, 3H), 5.20 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.15 (ddd, *J* = 3.6, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 3.08 - 3.08 (m, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 4H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.93 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.62 (m, 5H), 1.51 (br dd, *J* = 2.8, 12.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39 - 1.25 (m, 7H).

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



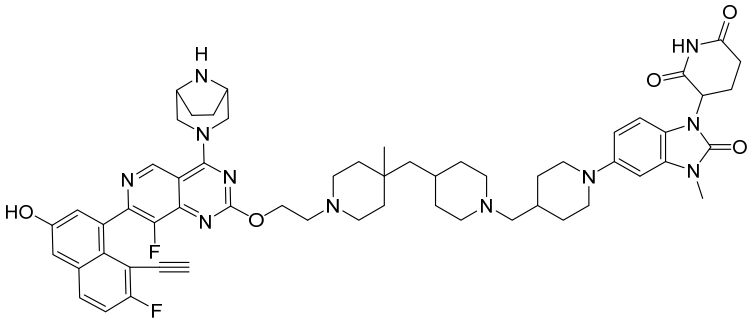
A una solución de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó durante 0.5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, 97 %, sal de TFA) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 551.3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-4-metil-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 3-[3-metil-5-[4-[[4-[(4-metil-4-piperidil)metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (350 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (5 ml) e isopropanol (5 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.3 ml, 1 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Después se le añadió 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (422 mg, 0.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (335 mg, 1.6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1337.0 $[M+H]^+$.

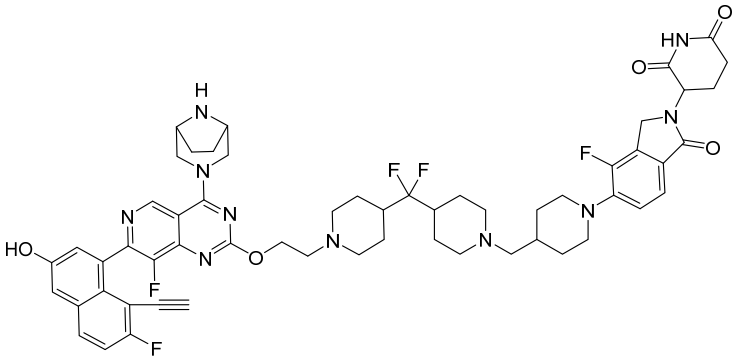
Etapa 7: Preparación de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}-4-metilpiperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il}piperidin-2,6-diona



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a las etapas 4 y 5 de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-

bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 1036.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.51 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.73 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (br d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.52 (br s, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.18 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 6H), 1.60 (br d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 5H), 1.27 - 1.17 (m, 4H), 1.14 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H).

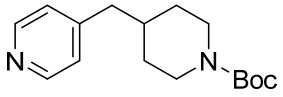
Ejemplo 150: Síntesis de 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)difluorometil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona (Compuesto 79)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-{5-[4-({4-[(1-{2-[(4-{3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il}-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)oxi]etil}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) m/z: 1061.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 4H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.67 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 16H), 1.43-1.37 (m, 4H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).

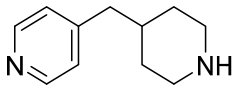
Ejemplo 151: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[3-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 230)

Etapa 1: Preparación de 4-(4-piridilmetil)piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



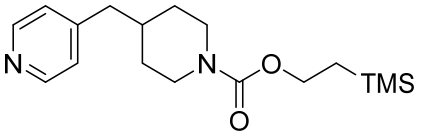
A una solución de 4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 126.73 mmol, 1.0 eq) en THF (40 ml) se le añadió 9-BBN gota a gota (0.5 M, 304.15 ml, 1.2 eq) bajo una atmósfera de N_2 a 25 °C, y la reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con H_2O (45 ml). Después, se le añadieron 4-bromopiridina (28 g, 177.42 mmol, 1.4 eq), K_2CO_3 (52 g, 380.18 mmol, 3.0 eq), y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (10 g, 12.67 mmol, 0.1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente 0~50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (32.5 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 277.1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(4-piperidilmetil)piridina



A una solución de 4-(4-piridilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32.5 g, 94 % de pureza 110.54 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 300 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (200 ml), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 g, crudo, sal de HCl) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 177.1 $[M+H]^+$.

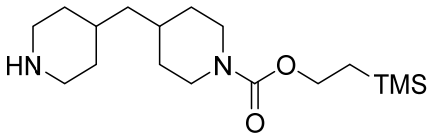
Etapa 3: Preparación de 4-(4-piridilmetil) piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



A una solución de 4-(4-piperidilmetil)piridina (20.7 g, 97.31 mmol, 1.0 eq, HCl) en CH_2Cl_2 (400 ml) se le añadieron carbonato de (2, 5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetilo (30.28 g, 116.77

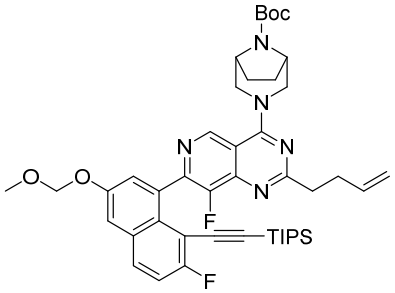
mmol) y Et_3N (10 ml, 71.85 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (100 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente 0~26 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (38 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 321.2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



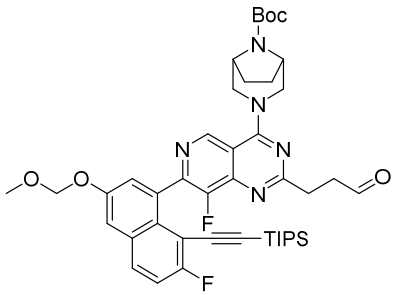
A una solución de 4-(4-piridilmetil) piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (10 g, 31.20 mmol, 1.0 eq) en EtOH (150 ml) se le añadieron HOAc (5.36 ml, 93.60 mmol, 3.0 eq) y PtO_2 (1.49 g, 6.55 mmol, 0.21 eq), y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con argón (3x), después con H_2 (3x). Después, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 48 horas bajo una atmósfera de H_2 (50 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se diluyó con CH_3CN (100 ml) y agua (50 ml), y el pH se ajustó (pH ~ 7-8) mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se liofilizó y el residuo resultante se disolvió con CH_2Cl_2 (200 ml) y se filtró. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12.1 g, crudo) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 327.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.61 (m, 4H), 2.60 - 2.40 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.12 (m, 3H), 1.1 - 1.04 (m, 2H), 1.04 - 0.93 (m, 3H), 0.03 (s, 9H).

Etapa 5: Preparación de 3-[2-but-3-enil-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.0 g, 1.22 mmol, 1.0 eq) en THF (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió bromo(but-3-enil)magnesio (0.5 M, 7.30 ml, 3.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 5 minutos. La reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente 0~30 % de THF en éter de petróleo) seguido de HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*40 mm*10 um; fase móvil: [64-98 % de CH_3CN en agua (TFA)]). Las fracciones puras se trataron con solución saturada de $NaHCO_3$ para ajustar el pH (pH ~ 7-8), y la mezcla resultante se liofilizó). Después, se añadió CH_2Cl_2 (60 ml), la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (40 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (550 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 798.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 6.4, 10.4, 17.2 Hz, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 18H), 0.50 (m, 3H).

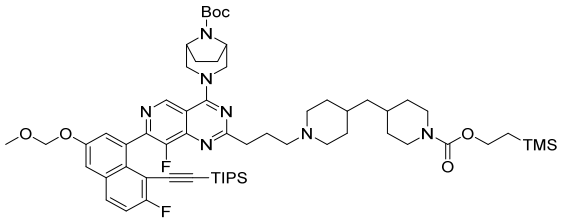
Etapa 6: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(3-oxopropil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[2-but-3-enil-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) en dioxano (15 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (0.32 ml, 2.76 mmol, 4.0 eq) y $NaIO_4$ (589 mg, 2.76 mmol, 4.0 eq) en agua (5 ml) seguido

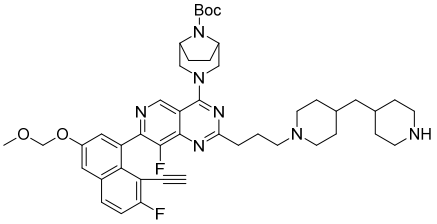
de $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (25 mg, 0.069 mmol, 0.1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, se diluyó con Na_2SO_3 acuoso saturado (30 ml), y después se extrajo con EtOAc (30 ml × 2). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (550 mg 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 800.4 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[3-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



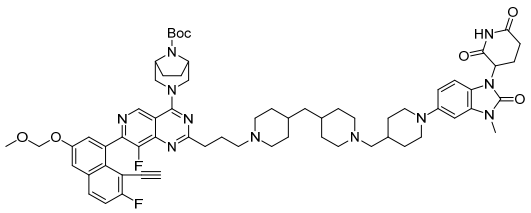
A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(3-oxopropil)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq) y 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (673 mg, 2.06 mmol, 3.0 eq) en CH_2Cl_2 (5 ml) y *i*-PrOH (5 ml) se le añadió HOAc (0.16 ml, 2.75 mmol, 4.0 eq) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (583 mg, 2.75 mmol, 4.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente 0~4 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (670 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1110.7 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



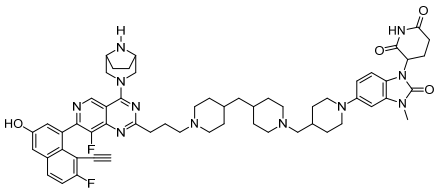
A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[3-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq) en DMF (10 ml) se le añadió CsF (848 mg, 5.58 mmol, 10.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). El extracto combinado se lavó con agua (30 ml × 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (450 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 810.5 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[2-[3-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propil]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (470 mg, 0.580 mmol, 1.0 eq) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (300 mg, 0.812 mmol, 1.4 eq) en CH_2Cl_2 (3.0 ml) y i-PrOH (3.0 ml) se le añadieron HOAc (135 µl, 2.32 mmol, 4.0 eq) y $NaBH(OAc)_3$ (368 mg, 1.74 mmol, 3.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en SiO_2 (gradiente: 0~10 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (304 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1164.7 $[M+H]^+$

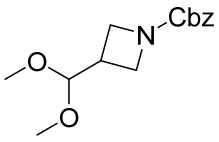
Etapa 10: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[3-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[3-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propil]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (304 mg, 0.191 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (3.0 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 1.9 ml, 30 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.25 horas. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (40 ml) y se filtró, y la torta de filtración se disolvió en THF (30 ml), después se trató con Et_3N para ajustar el pH (pH~9). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA: columna: Xtimate C18 150*40 mm*10 um; fase móvil: [0-24 % de CH_3CN en agua (FA)]), después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (105.3 mg, 36 % de rendimiento, 2HCOOH) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1020.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 5.29 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 4.00 (br s, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 3.07 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.72 (m, 11H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 10H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 6H), 1.29 - 1.16 (m, 2H).

Ejemplo 152: Síntesis de 3-[5-[3-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 235)

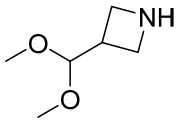
Etapa 1: Preparación de 3-(dimetoximetil)azetidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 3-formilazetidin-1-carboxilato de bencilo (8.9 g, 40.69 mmol, 1.0 *eq*) en MeOH (180 ml) se le añadió $TsOH·H_2O$ (387 mg, 2.03 mmol, 0.05 *eq*) y trimetoximetano (22.3 ml, 203.43 mmol, 5.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

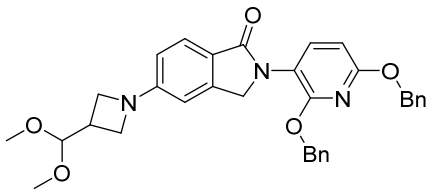
concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (7.3 g, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 266.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.91 - 2.78 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 3-(dimetoximetil)azetidina



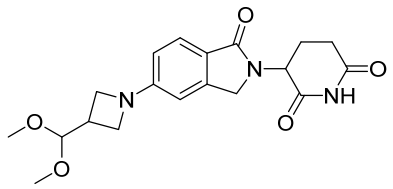
A una solución de 3-(dimetoximetil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (7.3 g, 27.52 mmol, 1.0 *eq*) en 2,2,2-trifluoroetanol (150 ml) se le añadió Pd/C (730 mg, 0.686 mmol, 10 % de pureza), y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite al vacío y se enjuagó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.8 g) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.09 - 2.98 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-(2-benciloxi-6-hidroxi-3-piridil)-5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]isoindolin-1-ona



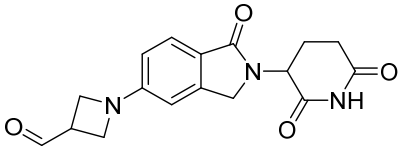
A una solución de 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)isoindolin-1-ona (3.4 g, 6.78 mmol, 1.0 eq) en dioxano (40 ml) se le añadieron 3-(dimetoximetil)azetidina (1.23 g, 8.82 mmol, 1.3 eq), Cs_2CO_3 (6.63 g, 20.34 mmol, 3.0 eq), y BrettPhos Pd G_3 (615 mg, 0.68 mmol, 0.1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~3 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 32 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 552.2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



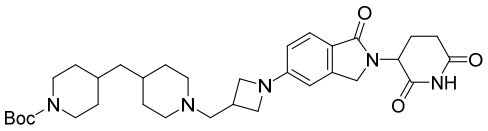
A una solución de 2-(2-benciloxi-6-hidroxi-3-piridil)-5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]isoindolin-1-ona (1.0 g, 2.17 mmol, 1.0 eq) en THF (30 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (609 mg, 0.87 mmol, 20 % de pureza, 0.4 eq), y la suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 (3x). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (50 Psi) a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (691 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) *m/z*: 374.1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-carbaldehído



A una solución de 3-[5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (335 mg, 0.90 mmol, 1.0 *eq*) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (354 mg, crudo, sal de TFA) como un aceite marrón. LC.MS (ESI) *m/z*: 346.1 $[M+H_3O]^+$.

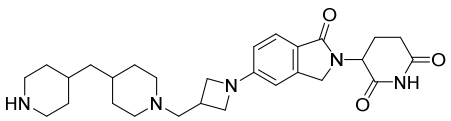
Etapa 6: Preparación de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-carbaldehído (390 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq, sal de TFA) en CH_2Cl_2 (5 ml) y *i*-PrOH (5 ml) se le añadieron NaOAc (725 mg, 8.84 mmol, 10.0 eq), 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (324 mg, 1.15 mmol, 1.3 eq) y complejo de 2-picolino borano (473 mg, 4.42 mmol, 5.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente de 0 ~ 9 % de

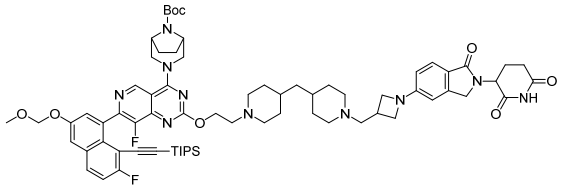
metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 594.6 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-[1-oxo-5-[3-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



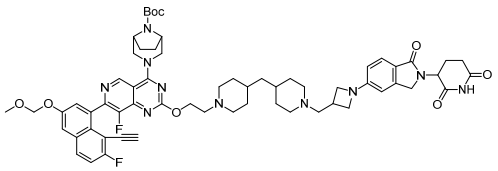
A una solución de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.51 mmol, 1.0 *eq*) en diclorometano (2 ml) se le añadió TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (302 mg, crudo, sal de TFA) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 494.3 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



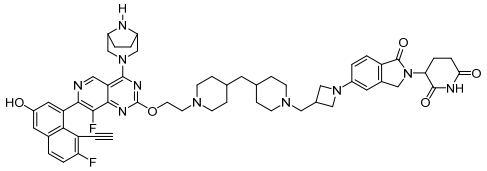
A una solución de 3-[1-oxo-5-[3-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (302 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq, sal de TFA) en CH_2Cl_2 (4 ml) y *i*-PrOH (4 ml) se le añadieron NaOAc (506 mg, 6.17 mmol, 15.0 eq), 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) y complejo de 2-picolino borano (220 mg, 2.06 mmol, 5.0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se trató con trietilamina hasta pH ~ 6, después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: 0~15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (475 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1280.0 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 0.37 mmol, 1.0 *eq*) en DMF (5 ml) se le añadió CsF (282 mg, 1.86 mmol, 5.0 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (8 ml × 5) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (243 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1123.8 $[M+H]^+$.

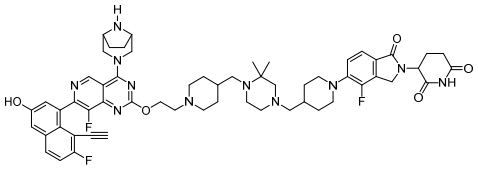
Etapa 10: Preparación de 3-[5-[3-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[2-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]etoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (243 mg, 0.22 mmol, 1.0 *eq*) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió TFA (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se recolectó en THF (20 ml) y se ajustó a pH ~ 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido. La mezcla resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Xtimate C18 150*40 mm*10 um; fase móvil: [20-60 % de CH_3CN en agua (NH_4HCO_3)]}. Las fracciones puras se combinaron y se secaron mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título (40.1 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

LC/MS (ESI) *m/z*: 979.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m,2H), 7.21 - 7.20 (m,1H), 6.51 - 6.49 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 4H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 6H), 3.38 (s, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 5H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 5H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.72 - 1.70 (m, 4H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 6H).

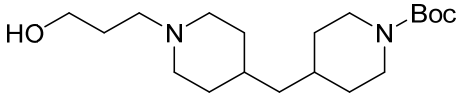
Ejemplo 153: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 239)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[2-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxietil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona. (sólido blanco). LC/MS (ESI) *m/z*: 1054.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 5H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.27 - 2.09 (m, 8H), 1.96 - 1.78 (m, 8H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.16 (m, 3H), 1.04 (s, 6H).

Ejemplo 154: Síntesis de 3-[5-[4-[[4-[[1-[3-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 226)

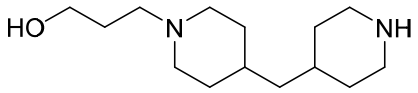
Etapa 1: Preparación de 4-[[1-(3-hidroxipropil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 7.45 mmol, 1 eq, 2 ácido acético) y 3-bromopropan-1-ol (1.04 g, 7.45 mmol, 673 µl, 1 eq) en dimetilsulfóxido (30 ml) se le añadió *N, N*-diisopropiletilamina (2.89 g, 22.36 mmol, 3.89 ml, 3 eq) y yoduro de potasio (619

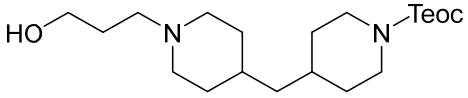
mg, 3.73 mmol, 0.5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; fase móvil: [10-40 % de CH_3CN en agua (FA)]} para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H),1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 – 1.35 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 3H), 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 – 1.00 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propan-1-ol



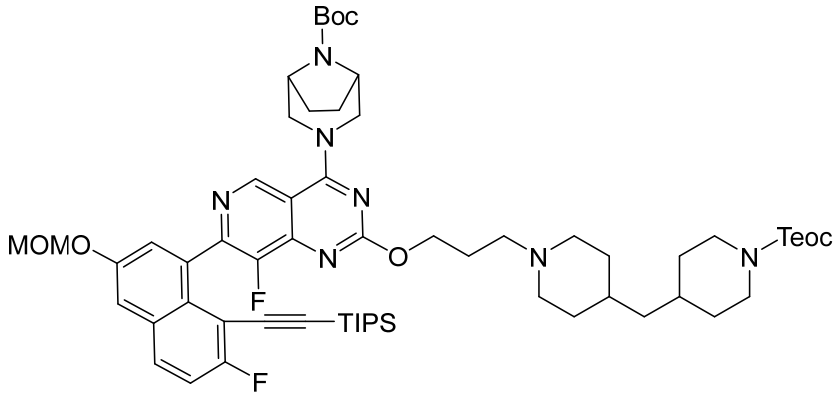
A una solución de 4-[[1-(3-hidroxipropil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 3.23 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 ml) se le añadió TFA (23.03 g, 201.93 mmol, 15 ml, 62.51 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (777 mg, crudo, sal de ácido trifluoroacético) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 241.0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-[[1-(3-hidroxipropil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



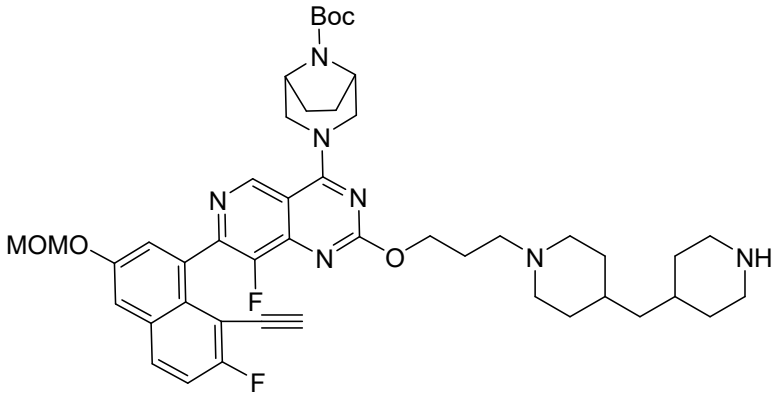
A 3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propan-1-ol (777 mg, 2.19 mmol, 1 eq, sal de TFA) en diclorometano (12 ml) y agua (6 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (1.10 g, 13.15 mmol, 512 µl, 6 eq) y carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetilo (682 mg, 2.63 mmol, 1.2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = de 100/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 385.2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[3-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



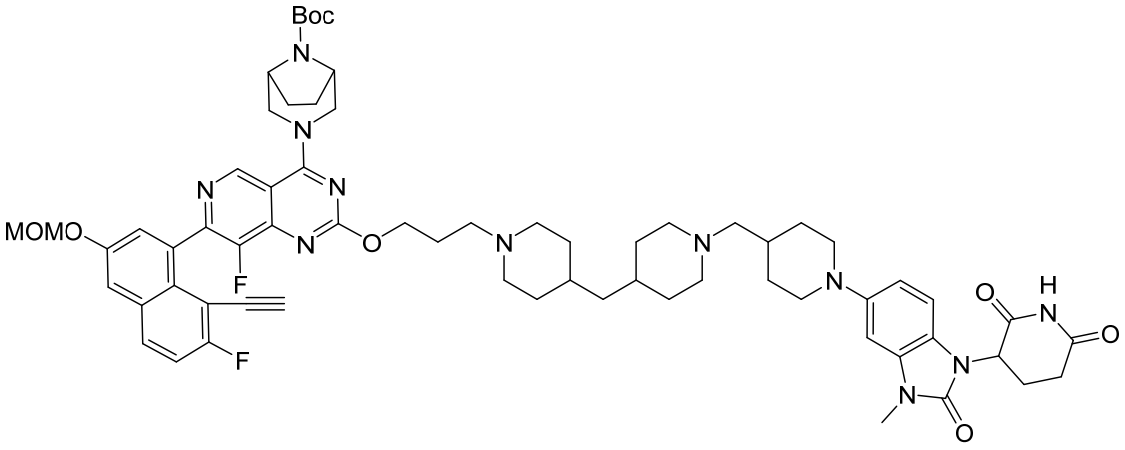
A 4-[[1-(3-hidroxipropil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (600 mg, 1.56 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió terc-butóxido de litio (1 M, 2.4 ml, 1.54 eq), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Después se le añadió 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-metilsulfonil-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.54 g, 1.87 mmol, 1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um; fase móvil: [70-100 % de CH_3CN en agua (TFA)]) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1126.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 5.32 – 5.28 (m, 2H), 4.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 2H), 4.47 – 4.26 (m, 3H), 4.24 – 4.15 (m, 5H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.12 – 2.90 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.40 – 1.30 (m, 6H), 1.20 – 1.10 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 18H), 0.56 – 0.53 (m, 3H), 0.07 (s, 9H).

Etapa 5: Preparación de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[3-[4-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (540 mg, 0.48 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (6 ml) se le añadió fluoruro de cesio (728 mg, 4.79 mmol, 10 eq) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 826.4 $[M+H]^+$.

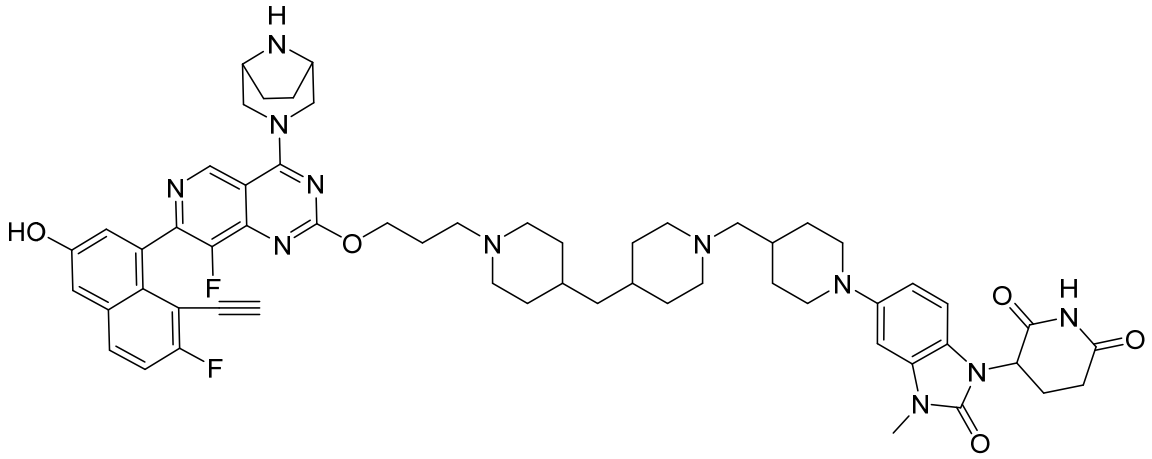
Etapa 6: Preparación de 3-[2-[3-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-[7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-2-[3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]propoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (340 mg, 0.41 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 ml) y dimetilsulfóxido (4

ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (106 mg, 0.82 mmol, 143 µl, 2 eq) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]piperidin-4-carbaldehído (190 mg, 0.41 mmol, 1 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (262 mg, 1.23 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1, Rf =0.24) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1180.8 $[M+H]^+$.

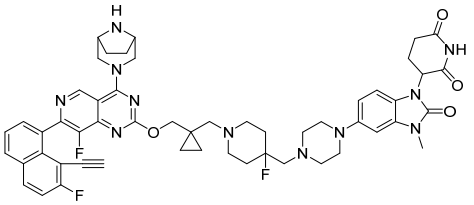
Etapa 7: Preparación de 3-[5-[4-[[4-[[1-[3-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una solución de 3-[2-[3-[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]propoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0.27 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 ml) se le añadió solución de ácido clorhídrico en dioxano (2 M, 4 ml, 29.51 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h a 25 °C. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa {columna: YMC-Actus Triart C18 150*30 mm*7 um; fase móvil: [5-35 % de CH_3CN en agua (FA)]} para proporcionar el compuesto del título (194.1 mg, 62 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1036.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.22 (s, 2H),7.97 (dd, *J*=9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 1H), 5.32 – 5.24 (m,

1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.73 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 4H), 1.80 – 1.70 (m, 6H), 1.65 – 1.54 (m, 5H), 1.38 – 1.20 (m, 4H), 1.17 – 1.05 (m, 6H).

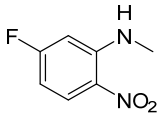
Ejemplo 155: Síntesis de 3-[5-[4-[[1-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 228)



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-[5-[4-[[3-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] piperidin-2,6-diona. (sólido amarillo, sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) m/z: 968.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.15 - 7.90 (m, 2H), 7.75 - 7.48 (m, 2H), 7.35 (dt, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.16 - 2.89 (m, 9H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 6H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 5H), 0.86 (s, 2H), 0.74 (s, 2H).

Ejemplo 156: Síntesis de 3-[5-[3-[[4-[[1-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 229)

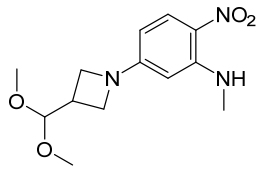
Etapa 1: Preparación de 5-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina



A una mezcla de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (20 g, 125.71 mmol, 13.8 ml, 1 *eq*) y metilamina (16.98 g, 251.43 mmol, 2 *eq*, clorhidrato) en acetonitrilo (200 ml) se le añadió *N*,*N*-

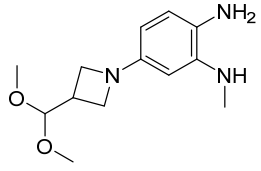
diisopropiletilamina (64.99 g, 502.86 mmol, 87.6 ml, 4 *eq*) en una porción a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 3/1) para proporcionar el compuesto del título (23 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-N-metil-2-nitro-anilina



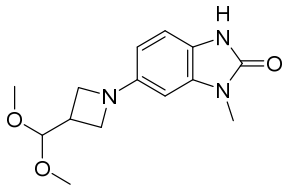
A una mezcla de 3-(dimetoximetil)azetidina (17.73 g, 135.18 mmol, 1 *eq*) y 5-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina (23 g, 135.18 mmol, 1 *eq*) en dimetilsulfóxido (200 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (52.41 g, 405.55 mmol, 70.6 ml, 3 *eq*) en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (500 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (300 ml × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1, 8/1) para proporcionar el compuesto del título (23 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.96 (d, J = 5.2 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 5-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina



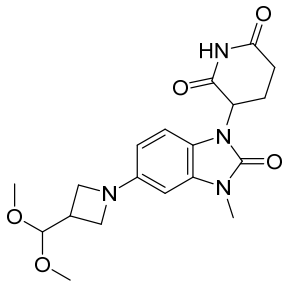
A una solución de 5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-N-metil-2-nitro-anilina (23 g, 81.76 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió platino sobre carbón (5 g, 5 % de pureza) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se usó en la siguiente etapa directamente. LC/MS (ESI) *m/z*: 252.2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona



A una mezcla de 5-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina (21 g, 83.56 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió N'-ciclohexil-N-[2-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)etil]metanodiimina;4-metilbencenosulfonato (20.32 g, 125.34 mmol, 1.5 *eq*) en una porción a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (500 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 4), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (200 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 3/1) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 278.1[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 1H).

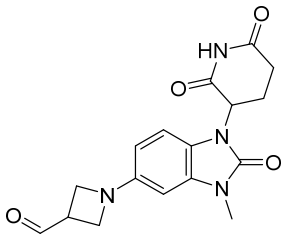
Etapa 5: Preparación de 3-(5-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona



A una mezcla de 5-[3-(dimetoximetil)azetidin-1-il]-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (15 g, 54.09 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió hidruro de sodio (8.65 g, 216.36 mmol, 60 % en aceite mineral, 4 *eq*) en porciones a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después se le añadió una solución de 3-bromopiperidin-2,6-diona (31.16 g, 162.27 mmol, 3 *eq*) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio (500 ml). La fase acuosa se extrajo con

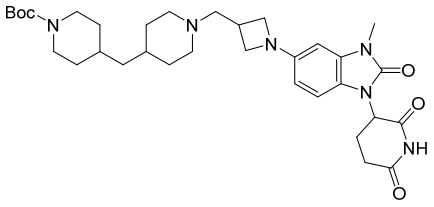
acetato de etilo (500 ml × 2), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (500 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm; fase móvil: [5-30 % de CH_3CN en agua (TFA)]) para proporcionar el compuesto del título (13.2 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo.LC/MS (ESI) *m/z*: 389.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 - 8.06 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 - 5.96 (m, 2H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 9H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H).

Etapa 6: Preparación de 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-carbaldehído



Una mezcla de 3-(5-(3-(dimetoximetil)azetidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.29 mmol, 1 *eq*) y ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.46 mmol, 1 ml, 10.46 *eq*) en diclorometano (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El producto crudo se trituró con éter metil terc-butílico (50 ml) a 25 °C durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título (710 mg, crudo, trifluoroacetato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 361.0 $[M+H_3O]^+$.

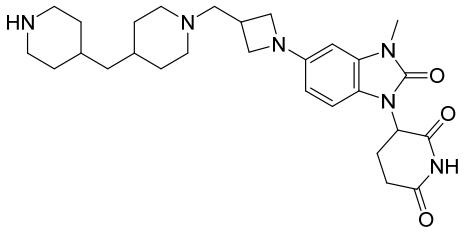
Etapa 7: Preparación de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla de 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1.75 mmol, 1 *eq*, acetato) y 1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-carbaldehído (800 mg, 1.75 mmol, 1 *eq*, trifluoroacetato) en isopropanol (5 ml) y diclorometano (15 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (680 mg, 5.26 mmol, 0.9 ml, 3 *eq*) y triacetoxiborohidruro de sodio

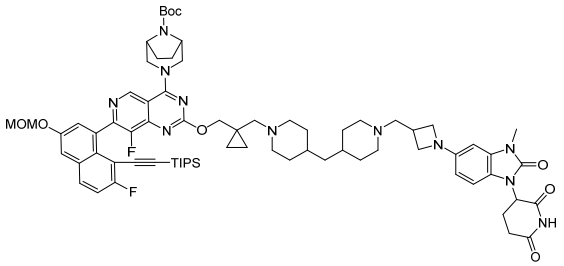
(743 mg, 3.51 mmol, 2 *eq*) en una porción a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 um; fase móvil: [15-45 % de CH_3CN en agua (FA)]) para proporcionar el compuesto del título (930 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 609.5 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[3-metil-2-oxo-5-[3-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A una mezcla de 4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (930 mg, 1.53 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3.07 g, 26.92 mmol, 2 ml, 17.62 *eq*) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (950 mg, crudo, trifluoroacetato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 509.4 $[M+H]^+$.

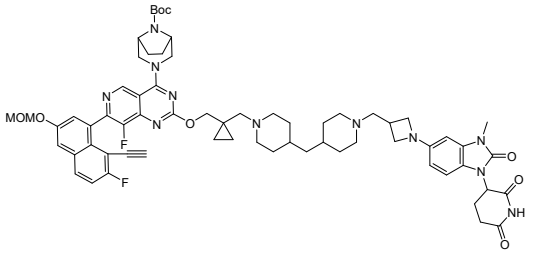
Etapa 9: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-[3-metil-2-oxo-5-[3-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (950 mg, 1.53 mmol, 1 *eq*, trifluoroacetato), *N*,*N*-diisopropiletilamina (394 mg, 3.05 mmol, 0.5 ml, 2 *eq*), tetraisopropanolato de titanio (650 mg, 2.29 mmol, 0.7 ml, 1.5 *eq*), y 3-[8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]-2-[(1-formilciclopropil)metoxi]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-

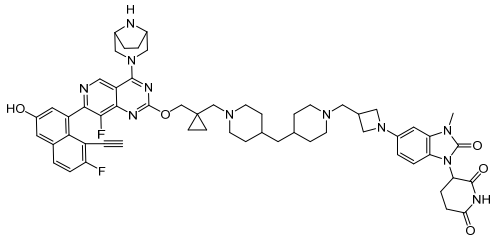
carboxilato de *terc*-butilo (1.28 g, 1.53 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (20 ml) y dimetilsulfóxido (8 ml) se agitó a 45 °C durante 10 h, después se enfrió hasta 25 °C.Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (647 mg, 3.05 mmol, 2 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (30 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (20 ml × 3), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (15 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición TFA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 μm; fase móvil: [42-72 % de CH_3CN en agua (TFA)]) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1334.8 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-(2-triisopropilsililetinil)-1-naftil]pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 0.82 mmol, 1 *eq*) y fluoruro de cesio (3.76 g, 24.72 mmol, 30 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (50 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 4), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (890 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1178.8 $[M+H]^+$.

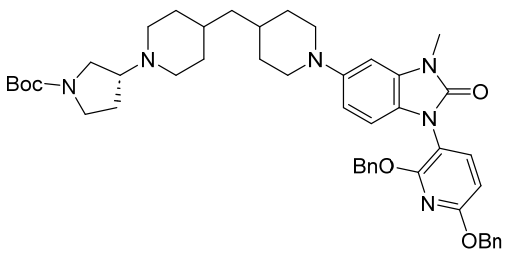
Etapa 11: Preparación de 3-[5-[3-[[4-[[1-[[1-[[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]oximetil]ciclopropil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



Una mezcla de 3-[2-[[1-[[4-[[1-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]azetidin-3-il]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]ciclopropil]metoxi]-7-[8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (890 mg, 0.76 mmol, 1 *eq*) y ácido trifluoroacético (4.61 g, 40.39 mmol, 3 ml, 53.47 *eq*) en diclorometano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 15 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C, y el residuo se ajustó a pH 8 con *N*,*N*-diisopropiletilamina. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [10-30 % de CH_3CN en agua (FA)]) para proporcionar el compuesto del título (134.7 mg, 16 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1034.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ: 11.06 (s, 1H), 10.29 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 4.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 3H), 3.52 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.29 (s, 7H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 5H), 1.77 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 4H), 1.19 - 1.07 (m, 2H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.78 - 0.64 (m, 2H).

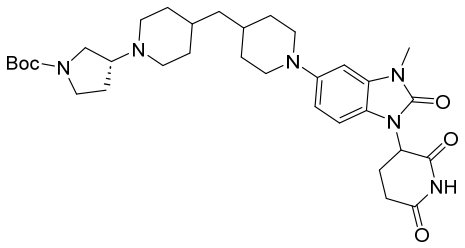
Ejemplo 157: Síntesis de 3-[5-[4-[[1-[(3R)-1-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona (Compuesto 236)

Etapa 1: Preparación de (3R)-3-[4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



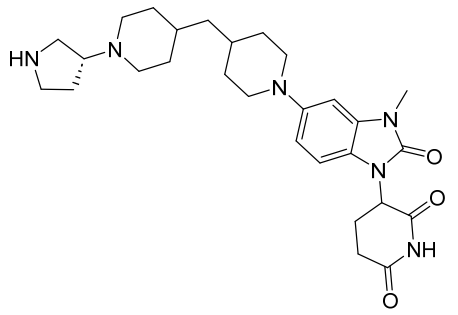
A una solución de 5-bromo-1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-bencimidazol-2-ona (500 mg, 0.97 mmol, 1 *eq*) y (3R)-3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (442 mg, 1.26 mmol, 1.3 *eq*) en dioxano (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (946 mg, 2.90 mmol, 3 *eq*) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,6-bis(dimetilamino)-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2 (78 mg, 0.09 mmol, 0.1 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/10) para proporcionar el compuesto del título (452 mg, 59 % de rendimiento) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 787.5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3R)-3-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]pirrolidin-1-carboxilato



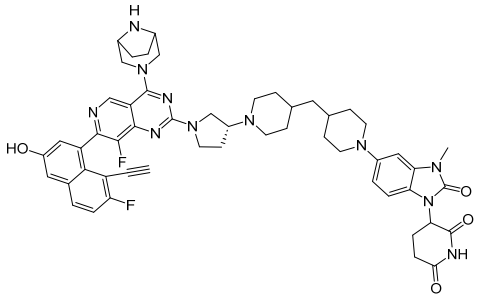
A una solución de (3R)-3-[4-[[1-[1-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (452 mg, 0.57 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron catalizador de paladio sobre carbón activado (150 mg, 10 % de pureza) y catalizador de hidróxido de paladio sobre carbón activado (150 mg, 20 % de pureza) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno (50 Psi). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (370 mg, crudo) como una goma negra. LC/MS (ESI) *m/z*: 609.4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 3-[3-metil-2-oxo-5-[4-[[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona



A (3R)-3-[4-[[1-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0.61 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4.61 g, 40.39 mmol, 3 ml, 66 *eq*), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Atlantis T3 150*30 mm*5 um; fase móvil: [1-20 % de CH_3CN en agua (FA)]) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 0.20 mmol, 33 % de rendimiento, sal de ácido fórmico) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 509.4 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-[5-[4-[[1-[(3R)-1-[4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidin-2,6-diona

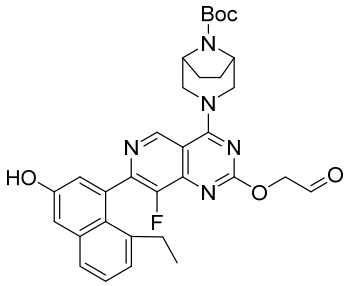


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a 3-(5-(4-((4-((1-((3*R*)-1-(4-(3,8-diazabiciclo[3.2.1] octan-3-il)-7-(8-etinil-7-fluoro-3-hidroxinaftalen-1-il)-8-fluoropirido[4,3-*d*] pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il) piperidin-2,6-diona. (sal de ácido fórmico). LC/MS (ESI) *m/z*: 950.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 3H), 2.67 -

2.55 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 8H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 4H).

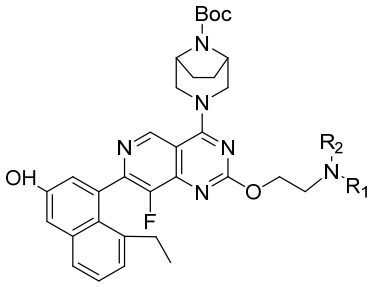
Ejemplo 158: Síntesis de biblioteca

Etapa 1:



A una solución de 3-[2-(2,2-dimetoxietoxi)-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (295 umol) en acetona (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (12 M, 1 ml), la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Después se le añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (27 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (354 umol) en THF (3 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (55 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar el producto.

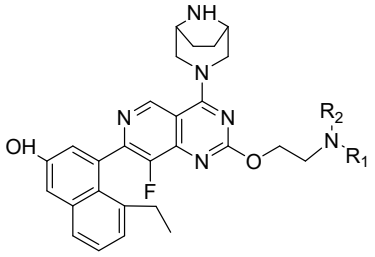
Etapa 2:



A una solución de 3-[7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-2-(2-oxoetoxi)pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (51 umol) en diclorometano (1 ml) y alcohol isopropílico (0.1 ml) se le añadió 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolin-1,3-diona (54 umol), complejo de 2-metilpiridina borano (255 umol) y ácido acético (204 umol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano : metanol = 10:1) para proporcionar el producto.

Etapa 3:



A una solución de 3-[2-[2-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]etoxi]-7-(8-etil-3-hidroxi-1-naftil)-8-fluoro-pirido[4,3-d]pirimidin-4-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (44 umol) en hexafluoroisopropanol (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.2 ml) y se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 150x25 mmx5 µm; A: agua con 0.225 % v/v FA, B: acetonitrilo; B %: 20-60; 25 min), se liofilizó para proporcionar el producto.

Los compuestos 225, 227, 231-233 y 237 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 158.

Los datos de caracterización de los compuestos de la descripción se presentan más abajo en la Tabla 2.

Tabla 2.

Comp	LC/MS	RMN
1	923.1	
2	937.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 4H), 4.34-4.14 (m, 3H), 3.44 (br s, 3H), 3.29-3.21 (m, 5H), 3.01-2.81 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 6H), 2.42-2.11 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.82-1.68 (m, 8H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
3	937.1	
4	941.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 4H), 3.92-3.79 (m, 7H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.68 (br d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.46-2.36 (m, 9H), 2.33-2.15 (m, 5H), 2.13-2.09 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 4H), 0.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)
5	976.1	

6	901.1	
7	843.9	
8	926.1	
10	939.1	
11	926.1	
12	924.1	
13	939.1	
14	861.0	
15	915.0	
16	789.9	
17	903.0	
18	926.1	
19	882.0	
20	1008.2	
21	1010.1	
22	979.2	
25	979.2	
26	940.1	
27	896.0	
28	912.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 - 11.04 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 3H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 6H), 2.31 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 8H), 1.38 - 1.27 (m, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 3H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
31	925.1	
32	911.0	
33	911.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 4H), 3.82-3.63 (m, 9H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 5H), 2.07 (s, 4H), 1.88-1.66 (m, 7H), 1.46-1.11 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
34	812.9	
35	910.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.45 - 9.82 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 6.96 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.35 (m, 5H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.81 (br s, 2H), 3.71 (br d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 7H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.69 (m, 6H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 4H)

36	798.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 4H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)
37	805.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 4.76-4.62 (m, 6H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 3H), 2.23-2.04 (m, 5H), 0.89 (s, 1H)
38	798.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 8H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
39	799.9	
40	813.9	
41	1007.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 2H), 4.52 – 4.37 (m, 3H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 3H), 3.28 –3.20 (m, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 3H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 – 2.14 (m, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 4H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.12 (m, 7H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
42	1007.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 6H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.99 – 2.83 (m, 6H), 2.75 – 2.71 (m, 3H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 7H), 2.04– 1.91 (m, 6H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 6H), 1.36 – 1.18 (m, 5H), 1.10 – 1.04 (m, 6H), 0.81 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)
43	1007.6	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 5H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 5H), 1.83 – 1.66 (m, 7H), 1.65 – 1.55 (m, 4H), 1.35 – 1.20 (m, 4H), 1.15 – 1.00 (m, 6H)
47	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14-9.04 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.07-7.00

		(m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.75-4.51 (m, 6H), 4.44-4.16 (m, 4H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.70-3.36 (m, 10H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46-1.95 (m, 15H), 1.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.92-0.80 (m, 3H)
48	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.71-4.34 (m, 10H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.86-3.58 (m, 7H), 3.50-3.39 (m, 4H), 2.91-2.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41-1.97 (m, 15H), 1.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.92-0.83 (m, 3H)
49	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.61 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 6.98 (m, 3H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.72 (br d, *J* = 4.0 Hz, 5H), 4.49 (br d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.63 (br s, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.49 (br s, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.58 - 2.39 (m, 6H), 2.38 - 2.20 (m, 5H), 2.19 - 2.06 (m, 7H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 3H)
50	967.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 6H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.97-3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.52-1.65 (m, 18H), 0.94-0.77 (m, 3H)
51	967.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15-8.90 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.53-7.27 (m, 4H), 7.26-7.12 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 1H), 5.21-5.09 (m, 1H), 4.75-4.35 (m, 8H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.89-3.38 (m, 10H), 3.11-2.68 (m, 5H), 2.59-2.03 (m, 18H), 1.84-1.62 (m, 2H), 0.94-0.76 (m, 3H)
52	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10-9.07 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.71-4.41 (m, 8H), 4.22 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.64-3.63 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 6H), 2.50-1.94 (m, 18H), 0.91-0.84 (m, 3H)
53	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 4H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.44-4.29 (m, 3H), 4.14 (s, 1H), 3.84-3.74 (m, 5H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.50-1.81 (m, 18H), 0.93-0.83 (m, 3H)
54	967.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14-9.01 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 2H), 4.66-4.50 (m, 3H), 4.50-4.34 (m, 3H), 4.26-4.13 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 4H), 3.72-3.46 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 3H), 3.09-2.80 (m, 6H), 2.58-1.80 (m, 17H), 0.94-0.79 (m, 3H)

55	993.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.62-3.39 (m, 6H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.07-2.67 (m, 10H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 3H), 2.09-1.82 (m, 11H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.57-1.36 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
56	896.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 3H), 4.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.59-1.26 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)
57	1007.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 5H), 3.95 (s, 2H). 3.87-3.79 (m, 4H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.02-2.82 (m, 7H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 13H), 1.64-1.37 (m, 8H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
58	953.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.95 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.37 - 4.02 (m, 8H), 3.29 (br s, 9H), 2.95 - 2.70 (m, 5H), 2.58 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 4H), 2.12 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 10H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
59	953.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.95 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.01 (m, 8H), 3.29 (br s, 9H), 3.08 - 2.63 (m, 5H), 2.58 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.13 (m, 4H), 2.12 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 10H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
60	953.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 - 9.04 (m, 1H), 8.54 - 8.37 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.17 (td, *J* = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 4H), 4.60 - 4.39 (m, 5H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 4H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 4H), 2.95 - 2.75 (m, 2H), 2.57 - 2.31 (m, 4H), 2.26 - 2.05 (m, 7H), 2.01 - 1.84 (m, 4H), 1.31 (s, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 3H)
61	953.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.16 - 9.07 (m, 1H), 8.55 - 8.39 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 4H), 4.59 - 4.38 (m, 5H), 4.16 (dt, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.18 - 2.97 (m, 4H), 2.94 -

		2.71 (m, 2H), 2.53 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.02 (m, 7H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.31 (s, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 3H)
62	967.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.87-3.55 (m, 9H), 3.52-3.39 (m, 5H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.44-2.21 (m, 4H), 2.19-1.77 (m, 12H), 0.92-0.85 (m, 3H)
63	967.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.89-3.53 (m, 9H), 3.50-3.38 (m, 5H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.22-1.78 (m, 12H), 0.93-0.84 (m, 3H)
64	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 4H), 3.78 - 3.64 (m, 4H), 3.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.48 - 2.20 (m, 6H), 2.19 - 1.85 (m, 10H), 0.89 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H)
65	967.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 12.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.49 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.46 - 2.18 (m, 6H), 2.17 - 1.85 (m, 10H), 0.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H)
66	910.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 13.6, 19.2 Hz, 4H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 13.6, 18.4 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 7H), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 5H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
67	910.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.03 - 2.80 (m, 5H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 6H),

		1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)
69	1025.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.1, 13.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 6H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 6H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 6H), 1.86 - 1.67 (m, 8H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.39 - 1.24 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 6H).
79	1061.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 4H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.67 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 16H), 1.43-1.37 (m, 4H), 1.32 - 1.22 (m, 2H)
80	1050.3	
81	1041.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 9.00 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 4H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 4H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 5H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 5H), 1.99 (s, 2H), 1.89-1.67 (m, 10H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)
82	1022.2	
83	994.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.35 (br dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.35 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 9H), 3.10 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 6H), 2.46 (br s, 4H), 2.35 (br s, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.71 (br s, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (br s, 8H), 1.35 - 1.25 (m, 2H)
84	1020.2	
85	999.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 3H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.95 - 3.67 (m, 7H), 3.39 - 3.23 (m, 2H), 2.96 - 2.70 (m, 6H), 2.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 6H), 2.28 - 2.04 (m, 7H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 9H), 1.53 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 3H)
86	1011.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 4H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.85 (br d, J = 12.8 Hz, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 5H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.31

		(m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.80 - 1.64 (m, 7H), 1.58 (br d, J = 11.6 Hz, 4H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 0.99 (m, 8H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
87	1007.2	
88	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 4H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 3.47 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 5H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.81 - 1.69 (m, 6H), 1.64 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 6H)
89	925.0	
90	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 5H), 3.90 - 3.81 (m, 5H), 3.62 (s, 10H), 2.94 - 2.75 (m, 6H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 9H), 1.60 - 1.34 (m, 7H), 1.25 - 1.07 (m, 3H)
91	1025.2	
92	997.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 5H), 4.40 - 4.23 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.09 (b s, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.71 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 5H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.74 (s, 4H), 1.65 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.60 - 1.39 (m, 9H), 1.20 - 0.99 (m, 2H)
93	979.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.96 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.28 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 5H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 1.17 - 0.94 (m, 2H)
94	1050.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 5.66 - 5.54 (m, 1H), 5.28 (br dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.71 (br s, 3H), 3.08 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 6H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.30 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 5H), 1.85 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.55 (m, 5H), 1.45 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 6H), 1.37 - 1.20 (m, 4H), 1.19 - 1.03 (m, 6H)

95	1038.2	
96	1010.1	
97	1021.2	
98	1050.3	
99	950.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 9.01 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.63 (br t, J = 13.6 Hz, 3H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 3H), 3.88 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.62-2.39 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 8H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 6H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.56 (br s, 2H)
100	1020.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 9.02 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 4H), 4.48 - 4.28 (m, 5H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 5H), 3.36 (s, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 5H), 2.64 - 2.43 (m, 9H), 2.29 - 2.17 (m, 4H), 1.95 - 1.69 (m, 14H), 1.33 - 1.22 (m, 2H)
101	1026.2	
102	1022.2	
103	916.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 3.96 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 5H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 5H), 1.77 – 1.74 (m, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 2H)
104	898.0	
105	1038.2	
106	1027.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 5.8, 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 4H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 8H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.75 (s, 9H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.17 (m, 2H)
107	1007.2	
108	1006.2	
109	1041.6	
110	1007.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.05 - 2.87 (m, 5H), 2.82 - 2.68 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 4H), 2.01

		- 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 7H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.27 - 1.04 (m, 8H)
111	1008.2	
112	1031.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.05 - 2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.60 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 5H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 1.78 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)
113	1029.6	
114	941.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 - 10.89 (m, 1H), 9.02 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 6H), 3.51 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.19 - 3.14 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.67 (s, 5H), 1.63 - 1.58 (m, 1H)
115	995.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 9.2Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 11H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H)
116	995.1	
117	941.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.08 - 8.97 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 3H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.51 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.70 (s, 6H)
118	884.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.6, 14.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 4H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 5H), 2.95 - 2.77 (m, 5H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.69 - 1.54 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

119	987.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.6, 13.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 4H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 3H), 3.04 (s, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.72 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 6.0, 11.2 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 6H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H)
120	1015.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.36 (m, 6H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 3.74 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 3.02 (dd, J = 10.0, 11.2 Hz, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 6H), 1.49 - 1.35 (m, 8H)
121	997.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 3H), 4.44 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (br d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.75 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.53 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.82 (br t, J = 11.6 Hz, 6H), 1.71 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 4H)
122	1013.1	
123	1025.2	
124	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 3H), 4.44 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (br d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (br d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.75 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.53 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.82 (br t, J = 11.6 Hz, 6H), 1.71 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 4H)
125	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 5H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, J = 14.8 Hz, 5H), 3.44 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 5H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.05 (t, J = 10.4 Hz, 4H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.77 (s, 4H), 1.57 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 5H)
126	1007.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ 9.00 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 5H), 4.48 - 4.47 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 3H),

		2.80 - 2.73 (m, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 5H), 1.87 - 1.72 (m, 10H), 1.48 - 1.22 (m, 10H)
127	969.1	
128	924.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.97 (dd, J1 = 6.0 Hz, J2 = 9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.57 - 4.20 (m, 8H), 3.92 (s, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 6H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 8H), 1.31 - 1.06 (m, 10H)
129	925.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 6H), 2.45 (s, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 4H)
130	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 3H), 5.00 - 4.78 (m, 3H), 4.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 4H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.74 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 6H), 1.60 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 5H)
131	1025.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.79 - 9.48 (m, 2H), 9.42 - 9.26 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 4H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 3H), 3.73 - 3.34 (m, 10H), 3.19 - 2.87 (m, 7H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.21 - 1.71 (m, 16H), 1.71 - 1.27 (m, 6H)
132	979.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.27 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 4H), 2.58 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.41 (s, 8H), 1.28 - 1.19 (m, 2H)
133	1022.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.10 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 7H), 2.73 - 2.63 (m, 6H), 2.20 (dd, J = 1.2, 4.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m,

		3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.15 - 1.04 (m, 6H)
134	979.1	
135	951.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 7H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 7H), 2.43 - 2.35 (m, 5H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 7H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H)
136	1008.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 5.11 (br dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 3H), 4.40 - 4.20 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 4H), 2.58 (br d, J = 17.6 Hz, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.41 - 2.23 (m, 6H), 2.16 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 5H), 1.83 - 1.71 (m, 5H), 1.64 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 2H)
137	1011.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 5H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 5H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 5H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 7H), 1.66 - 1.58 (m, 4H),1.42 - 1.17 (m, 6H), 1.15 - 1.05(m, 4H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H)
138	1007.2	
139	981.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 - 10.96 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
140	951.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 - 10.96 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.37 (m, 2H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.95 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 2.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.84 (s, 4H), 1.78 (s,

		4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H)
141	840.0	
142	1007.6	
143	1004.2	
144	979.1	
145	907.0	
146	907.0	
147	1004.2	
148	1040.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 - 10.90 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 - 2.24 (m, 9H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 6H), 1.65 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H)
149	1039.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 5H), 4.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.47 (dd, J = 3.2, 4.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 5H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 5H), 1.83 - 1.64 (m, 7H), 1.59 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.39 - 1.19 (m, 4H), 1.16 - 1.00 (m, 6H)
150	983.1	
151	1027.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.13 (quin, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.47 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 8H), 1.66 (br s, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)
152	1024.2	

153	1011.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 4.39 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 8H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 8H), 1.44 (s, 8H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)
154	983.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.03 (br dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 3H), 4.53 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 6H), 3.16 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 7H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 1.95 (br d, J = 9.6 Hz, 10H), 1.85 - 1.67 (m, 3H), 1.46 - 1.19 (m, 2H)
155	953.1	
156	981.1	
157	991.2	
158	914.1	
159	1069.2	
160	1037.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.07 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (br d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.67 (br d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.56 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 6H), 2.47 (br s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 6H), 2.14 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (br s, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.47 - 1.47 (m, 1H), 1.47 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.22 (br d, J = 11.2 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H)
161	1036.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.51 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.73 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (br d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.52 (br s, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.18 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 6H), 1.60 (br d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 5H), 1.27 - 1.17 (m, 4H), 1.14 (br d, J = 4.4 Hz, 2H)
162	1051.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 8H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 5H), 3.29

		(s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 6H), 2.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 4H), 1.89 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 7H), 1.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.98 (s, 6H)
163	1025.2	
164	967.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m,1H), 7.35 - 7.29 (m,2H), 7.21 - 7.20 (m,1H), 6.50 - 6.48 (m, 2H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.49 - 4.47 (m, 2H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 4.25 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 6H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 3H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 6H), 1.62 - 1.57 (m, 2H)
165	1009.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 - 10.91 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.54 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.31 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.98 (br dd, J = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 2.92 (td, J = 5.2, 8.0 Hz, 2H), 2.80 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.37 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.03 (br dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 3H)
166	1040.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 3H), 4.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.66 (s, 5H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 6H), 2.72 - 2.57 (m, 7H), 2.26 (s, 1H), 2.13 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.88 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 5H), 1.62 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 6H)
167	1068.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 5H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.99 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.31 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 6H), 1.73 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.51 (br d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.41 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 8H)
168	1054.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.42 (m, 7H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 5H), 2.61 - 2.39 (m, 9H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 3H), 1.94 - 1.70 (m, 10H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.03 (m, 8H)
169	1054.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.03 (s, 1H), 7.89 -7.86 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 5H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m,

		2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 8H), 1.96 - 1.78 (m, 8H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 5H), 1.06 (s, 6H)
170	1039.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 5H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.56 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.01 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (br dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.32 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 - 2.00 (m, 6H), 1.88 - 1.70 (m, 10H), 1.42 - 1.22 (m, 9H)
171	998.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 5H), 3.83 - 3.62 (m, 5H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 7H), 1.42 (s, 8H), 1.30 - 1.15 (m, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
172	1026.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 4H), 3.92 - 3.66 (m, 4H), 3.57 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.57 (m, 6H), 2.42 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 6H), 1.84 - 1.72 (m, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 5H), 1.40 - 1.02 (m, 10H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
173	1023.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.65 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.85 - 1.57 (m, 6H), 1.47 (s, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 2H)
174	1054.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.24 - 10.06 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 3H), 2.96 - 2.71 (m, 6H), 2.61 (br s, 3H), 2.56 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.15 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.92 - 1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.60 (m, 7H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 6H)
175	953.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 5.6, 13.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 3.52 (d,

		J = 11.6 Hz, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.12 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 4H)
176	940.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.02 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 5H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.14 (br t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 8H), 2.36 (dd, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 6H), 1.57 - 1.51 (m, 6H)
177	1033.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 (br t, J = 15.2 Hz, 3H), 4.45 - 4.35 (m, 3H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.80 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 3H), 3.26 (br dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.82 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.59 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 (br dd, J = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 3H), 1.98 (br dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 1.89 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 7H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.29 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
178	1017.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.07 (br dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 16.8 Hz, 3H), 4.41 - 4.37 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 5H), 3.47 (br s, 2H), 3.35 - 3.19 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (br t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 8H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
179	1040.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 - 10.94 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 5.27 (br dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 4H), 3.55 (br d, J = 12.0 Hz, 7H), 3.31 - 3.27 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.72 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 2.52 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.76 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 3H), 1.59 (br d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.41 - 1.16 (m, 8H), 1.13 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
180	1041.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 4H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.56 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00 - 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.47 (br d, J = 4.0 Hz, 7H), 2.41 - 2.27 (m, 8H), 2.20 - 2.03 (m, 6H), 2.01 -

		1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (br d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
181	1045.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 4H), 3.70 - 3.60 (m, 5H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 5H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 6H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 5H), 1.68 (s, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.22 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 0.72 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
182	1044.2	
183	1040.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.01 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 4H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 7H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 9H), 1.70 - 1.61 (m, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 4H)
184	1064.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.30 - 9.99 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 5H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 5H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 4H), 1.60 - 1.52 (m, 5H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.34 - 1.13 (m, 5H), 1.12 - 0.96 (m, 9H)
185	1039.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.49 - 9.89 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 3H), 4.30 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.01 - 2.71 (m, 9H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (5H), 1.56 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 4H), 1.10 - 0.95 (m, 9H)
186	985.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 6H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.22 (m, 10H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 5H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H), 0.47 - 0.35 (m, 2H)
187	985.5	
188	966.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz,

		1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 5H), 3.61 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.55 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 5H), 2.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 6H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.41 (s, 2H)
189	966.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 6H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.41 (s, 2H)
190	984.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 10.56 - 9.64 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 13.2, 17.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.85 (s, 4H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 4H), 0.69 (s, 2H), 0.49 (s, 2H)
191	993.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.06 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 5.32- 5.21 (m, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 3H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 5H), 2.04 – 1.90 (m, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 9H), 1.27 – 1.07 (m, 5H), 0.87 – 0.63 (m, 4H)
192	968.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 4H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 6H), 1.60 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 4H), 1.16 - 1.04 (m, 4H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.41 (s, 2H)
193	1034.2	
194	1039.2	
195	1064.3	
196	1062.3	
197	1012.1	
198	1040.2	
199	1058.2	
200	1041.2	

201	1046.1	
202	1022.2	
203	1040.2	
204	1035.2	
205	1026.2	
206	1040.2	
207	1014.2	
208	1063.3	
209	1042.2	
210	965.1	
211	1037.2	
212	1054.3	
213	1028.1	
214	1025.2	
215	1007.2	
216	1007.2	
217	1068.2	
218	994.1	
219	1042.6	
220	1013.6	
221	1023.2	
222	1051.2	
223	1026.2	
224	1056.2	
225	985.6	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.47 - 3.46 (m, 3H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.49 - 2.46 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 6H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 8H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)
227	1051.6	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 7H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 6H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.31 - 1.06 (m, 4H), 0.98 (s, 6H)
231	1039.5	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.96 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H),

		4.38 - 4.20 (m, 3H), 3.85 (s, 1H) 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 5H), 2.75 - 2.56 (m, 7H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 5H), 1.74 - 1.57 (m, 6H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 5H)
232	1039.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.38 - 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 3H), 4.49 (br dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 6H), 3.20 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.64 (m, 4H), 2.29 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 6H), 1.69 (br t, *J* = 9.6 Hz, 5H), 1.48 - 1.37 (m, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.14 (m, 2H)
233	1021.5	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 2.90 (m, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 7H), 2.08 - 1.95 (m, 5H), 1.77 - 1.55 (m, 12H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.29 - 1.04 (m, 9H)
234	1019.5	^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.62 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.35 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.56 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.56 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.24 (br d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 1.82 - 1.77 (m, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 4H), 0.92 (dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 1H)
238	1022.4	^{1}H NMR (400MHz, MeOD-d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 3.6, 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.58 - 4.34 (m, 4H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.29 - 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.61 (m, 6H), 2.60 - 2.42 (m, 7H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 5H), 1.93 - 1.62 (m, 11H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)

Ejemplo 159: Ensayos biológicos

Reactivos

Las células AsPC-1 (CRL-1682) se compraron de ATCC y son homocigotas para la mutación G12D en KRas. Las células AsPC-1 se cultivaron en RPMI-1640 de GIBCO (ThermoFisher Scientific, núm. de catálogo 61870-036, con Glutamax, sin HEPES, sin piruvato de Na) suplementado con FBS al 10 % (ThermoFisher Scientific, núm. de catálogo 2060357) y penicilina-estreptomicina 1X (ThermoFisher Scientific, núm. de catálogo 15140122, 10,000 U/ml, 100X). Para los ensayos de

degradación, se usaron placas de 384 pocillos. El Azul alamar se compró de ThermoFisher Scientific (A50101) y se usó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El sistema de detección lítica de HiBiT de Nano-Glo® y el sistema de transferencia de HiBiT de Nano-Glo® se adquirieron de Promega (#N3050 y #N2410) y se usaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para crear la línea celular AsPC-1 HiBiT-KRasG12D, se usó CRISPR-Cas9 para insertar la etiqueta HiBiT en el extremo N-terminal de uno o más de los alelos endógenos de KRas. Ver Schwinn, M.K. y otros. (2018) CRISPR-mediated tagging of endogenous proteins with a luminescent peptide, ACS Chem. Biol. 13(2), 467-474. Después de la inserción de la etiqueta, los clones individuales se aislaron mediante dilución de células individuales y se cribaron para determinar la inserción de HiBiT mediante PCR. Se identificó un clon que contenía la secuencia HiBiT-KRasG12D deseada en un alelo mientras que los otros dos alelos de KRasG12D no tenían la etiqueta. Este clon se usó en estudios posteriores.

Ensayos de degradación de HiBiT (G12D)

Las células AsPC-1 HiBiT-KRasG12D se sembraron a 9000 o 15 000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos (Corning #3770). Los compuestos de la presente descripción y los controles positivos se diluyeron en el medio celular apropiado y se aplicaron a las células en placas, lo que dio como resultado una titulación de concentración final de 10 µM a 508 pM en DMSO al 0.5 %. Se usó ácido gambógico como control positivo para la citotoxicidad y se tituló de 10 µM a 78 nM. Todos los ensayos se realizaron por triplicado. Las células se trataron con compuestos durante 24 horas a 37 °C en una incubadora que contenía 5 % de CO2. Después del tratamiento, se usó Azul alamar para determinar si algún compuesto condujo a una pérdida de viabilidad celular después de 24 horas. El reactivo Azul alamar 10X se añadió a una concentración final de 1X como se recomienda por el fabricante y las células se devolvieron a la incubadora durante 4 horas. Después, las placas se dejaron equilibrar a TA y la fluorescencia se midió mediante el uso de un Perkin-Elmer EnVision. Después de completar la lectura de fluorescencia, se eliminó el líquido de cada pocillo y las células se lavaron con PBS. El reactivo de detección de HiBiT de Nano-Glo® se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadió a cada pocillo después de que se eliminó el lavado con PBS. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 45 min, la luminiscencia se leyó mediante el uso de la abertura de luminiscencia ultrasensible en el instrumento Envision.

Análisis de datos

Los valores de fluorescencia del tratamiento con Azul alamar se normalizaron al control solo con DMSO para cada titulación de compuesto. La luminiscencia de HiBiT se normalizó al control de

solo DMSO y la señal de HiBiT fraccionada se trazó frente al logaritmo de la concentración del PROTAC y se ajustó a un modelo de respuesta a la dosis de 4 parámetros para obtener la concentración del compuesto que conduce a la degradación semimáxima (DC_{50}) así como también la degradación máxima observada ($D_{máx}$, expresada convencionalmente como un porcentaje del control).

Los datos de degradación se presentan más abajo en la Tabla 3.

Tabla 3. Degradación de KRas-G12D en células AsPC-1 a las 24 h con compuestos de la descripción

DC_{50}: A, B, C o D. De acuerdo con el código, A representa un valor de DC_{50} ≤100.0 nM; B representa un valor de DC_{50} >100.0 nM y ≤250.0 nM; C representa un valor de DC_{50} >250.0 nM y ≤1000.0 nM; D representa un valor de DC_{50} >1000 nM.

$D_{máx}$: A, B, C o D. De acuerdo con el código, A representa un valor de $D_{máx}$ >70 %; B representa un valor de $D_{máx}$ >50 % y ≤70 %; C representa un valor de $D_{máx}$ >25 % y ≤50 %; D representa un valor de $D_{máx}$ ≤25 %.

Compuesto	DC_{50} de degradación de KRas	$D_{máx}$ de degradación de KRas
1	B	C
2	A	A
3	C	B
4	D	nd*
5	D	nd*
6	D	nd*
7	D	nd*
8	C	C
9	C	C
10	C	C
11	C	C
12	D	C
13	C	C
14	C	D
15	C	C
16	D	nd*
17	C	D
18	D	D
19	C	B
20	B	B
21	C	C
22	B	C
23	C	C
24	B	C

25	A	B
26	C	C
27	C	C
28	C	B
29	C	B
30	D	C
31	B	C
32	C	B
33	C	B
34	C	B
35	B	A
36	C	C
37	D	C
38	B	B
39	C	D
40	D	D
41	D	nd*
42	D	nd*
43	A	A
44	D	nd*
45	C	C
46	D	nd*
47	C	D
48	D	nd*
49	D	nd*
50	A	D
51	D	nd*
52	C	D
53	B	C
54	C	D
55	A	B
56	C	B
57	B	C
58	A	B
59	A	B
60	B	C
61	C	B
62	A	C
63	C	C
64	B	C
65	C	B
66	C	D
67	D	C
68	A	A
69	A	A
70	A	A

71	A	A
72	A	A
73	nd*	nd*
74	A	A
75	A	B
76	A	A
77	A	A
78	nd*	nd*
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	D	C
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	A	A
97	D	nd*
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A
102	A	A
103	A	A
104	A	A
105	A	D
106	A	A
107	D	nd*
108	A	D
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	A
113	A	A
114	A	C
115	A	A
116	A	A

117	C	C
118	D	B
119	A	B
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A
125	A	B
126	A	A
127	A	B
128	B	A
129	A	A
130	A	A
131	A	A
132	A	A
133	A	A
134	A	A
135	C	B
136	A	A
137	A	B
138	A	A
139	A	A
140	C	B
141	D	nd*
142	A	A
143	A	B
144	A	C
145	B	A
146	C	B
147	A	A
148	A	A
149	A	A
150	A	B
151	A	A
152	A	B
153	A	A
154	A	A
155	D	nd*
156	D	nd*
157	D	nd*
158	D	D
159	A	A
160	A	A
161	A	A
162	A	A

163	A	A
164	A	A
165	A	A
166	A	A
167	A	B
168	A	A
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	A
208	A	A

209	A	A
210	A	A
211	A	B
212	A	A
213	A	A
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	B
228	A	B
229	A	A
230	A	B
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A

*nd = no determinado

Ejemplo 160: Tratamiento con los compuestos 69 y 102 y resultados en la inhibición del crecimiento tumoral in vivo

El efecto sobre el crecimiento tumoral del tratamiento con los compuestos 69 y 102 se evaluó en los modelos de cáncer colorrectal GP2d (95090714 Millipore Sigma, Estados Unidos) y LS180 (CL-187 ATCC, Estados Unidos), y los modelos de cáncer pancreático AsPC-1 (CRL-1682 ATCC, Estados Unidos), SW1990 (CRL-2172, ATCC, Estados Unidos), HPAC (CRL-2119 ATCC, Estados Unidos) y Panc04.03 (CRL-2555 ATCC, Estados Unidos). Brevemente, las células se cultivaron en matraces HYPER (Corning) y se cosecharon y se prepararon para el implante mediante la preparación de una suspensión con una concentración final de 25 x 10^6 células/ml en matrigel al 50

% (Corning) y medio libre de rojo de fenol al 50 % (Gibco DMEM o RPMI-1640, en dependencia de la línea celular). Para Panc04.03, se inocularon ratones hembras NOD/SCID de 6-7 semanas (GemPharmatech Co. Ltd) con 200 µl de la suspensión celular (10 millones de células/rata) por vía subcutánea en el flanco izquierdo en condiciones estériles. Para todas las demás líneas celulares, se inocularon ratones hembras CB17 SCID de 6-8 semanas de edad (Charles River Laboratories) con 200 µl de la suspensión celular (5 millones de células/ratón) por vía subcutánea en el flanco izquierdo en condiciones estériles. Los estudios se iniciaron cuando los tumores alcanzaron un promedio de aproximadamente 200 mm^3. Los compuestos 69 y 102 se prepararon en HPbCD al 30 % en tampón de citrato 10 mM, pH 4.0, y se administraron por vía intravenosa (IV). La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó mediante el uso de la fórmula % TGI = $(V_C-V_T)/(V_C-V_0)$ x 100 donde V_C, V_T son el promedio de los grupos de control y tratados al final del estudio, y V_0 es el volumen tumoral promedio en la aleatorización. El tratamiento con el compuesto 69 y el compuesto 102 dio como resultado una TGI robusta en múltiples modelos, que incluyen GP2d (Figura 7A y 7B), LS180 (Figura 8), SW1990 (Figura 10A y 10B), HPAC (Figura 11) y Panc04.03 (Figura 12). Se observó una respuesta más moderada con el compuesto 69 en AsPC-1 (Figura 9A), mientras que el compuesto 102 condujo a una TGI del 100 % (Figura 9B). El tratamiento con el compuesto en LS180 dio como resultado una TGI moderada de 30-50 % (Figura 8).

Preparación de lisado tumoral y métodos de transferencia de Western

Se añadió tampón RIPA frío a piezas tumorales congeladas a un volumen de 1µl/mg de tejido tumoral en un tubo de 2 ml. Se añadió una sola perla de metal (5 mm) a cada tubo y los tumores se lisaron mediante agitación rápida en un Tissuelyser durante 4 minutos a 24 Hz a 4 °C. Las perlas se retiraron de los tubos y los lisados se centrifugaron durante 15 minutos a 4 °C a 15,000 rpm en una microcentrífuga de banco. Los sobrenadantes (lisados) se recolectaron y se usaron para hacer diluciones 1:30 en tampón RIPA. Los lisados concentrados y diluidos se congelaron a -80 °C.

Cuantificación de proteínas, ensayo BCA

El ensayo BCA se ejecutó de acuerdo con el protocolo del fabricante (ThermoFisher) con la curva estándar de albúmina sérica bovina (BSA) proporcionada (intervalo = 2 mg/ml - 0.1 mg/ml) en una placa de 96 pocillos. Las diluciones de lisado 1:30 preparadas previamente se usaron para el ensayo BCA y para la preparación de muestras de gel. Las placas se leyeron (DO562) mediante el uso de un lector de placas BioTek Cytation3 que ejecuta el software Gen5 3.11. La concentración de proteínas de los lisados tumorales se determinó con GraphPad Prism mediante la interpolación de las DO de las muestras con la curva estándar del ensayo BCA.

Muestras de gel de SDS-PAGE

Los lisados se diluyeron mediante la combinación de un volumen apropiado de lisado, tampón de muestra, agente reductor y agua ultrapura. Se prepararon muestras de gel para permitir una carga de volumen igual de 8-10 µg de proteína total/carril para todas las muestras de tumor.

Electroforesis y transferencia

Los geles se cargaron con 8µg de proteína total por pocillo en geles de Bis-Tris a 4-12 % en 26 pocillos (ThermoFisher). Los marcadores de peso molecular BioRad Precision Plus se cargaron en los carriles 1 y 26 (4µl por carril). Los geles se ejecutaron en tampón de ejecución MOPS/SDS durante 65 minutos a 150 voltios. La proteína se transfirió a membranas de nitrocelulosa mediante el uso del sistema semiseco BioRad Trans Blot Turbo. Las condiciones de transferencia fueron formato de gel medio a 25 voltios, 2.5 amperios, durante 7 minutos.

Bloqueo e hibridación de anticuerpos

Las membranas se cortaron en tiras a los pesos moleculares deseados y después se bloquearon durante 1 hora en BSA al 3 %/TBS-T. Los anticuerpos primarios se diluyeron según las instrucciones del fabricante en BSA al 3 %/TBS-T y se incubaron durante la noche a 4 °C con agitación suave. Después, las membranas se lavaron 5 x 5 minutos con TBS-T a temperatura ambiente. Los anticuerpos secundarios se diluyeron 1:20,000 en BSA al 3 %/TBS-T y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, las membranas se lavaron 5 x 5 minutos con TBS-T.

Desarrollo quimioluminiscente y densitometría

Las membranas se desarrollaron durante 2 minutos con sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal™ West Femto y después se obtuvieron imágenes con un capturador de imágenes BioRad ChemiDoc que ejecuta el software Image Lab v 5.2.1. El análisis de densitometría se realizó mediante el uso del software ImageJ, todas las muestras se normalizaron al control de carga de vinculina y después se graficaron como un por ciento del control en comparación con los tumores tratados con vehículo.

Reactivos para cultivo celular / implantación

DMEM – Gibco / ThermoFisher # 10566016

RPMI-1640 – Gibco / ThermoFisher # 61870036

DMEM/F12 - Gibco / ThermoFisher # 10565018

DMEM (libre de rojo de fenol) - Gibco/ThermoFisher #21063029

RPMI-1640 (libre de rojo de fenol) Gibco/ThermoFisher #11835030

DPBS – Gibco/ThermoFisher #14190144

Tripsina/EDTA - Gibco/ThermoFisher #25200056

FBS – Gibco/ThermoFisher #26140079

Penicilina-estreptomicina (PenEstrep) - Gibco/ThermoFisher #15140122

Proteína recombinante de EGF humano – Gibco/ThermoFisher #PHG0315

EMEM – ATCC #302003

RPMI-1640 – ATCC #302001

Hidrocortisona – Millipore Sigma #H0135-1 mg

Solución de insulina, humana – Millipore Sigma #19278-5 ml

Suplemento ITS – R&D Systems #AR013

Matrigel – Corning #354234

Matraz HYPER – Corning# 10034

Reactivos para transferencias de Western de tumores

Amortiguador RIPA - ThermoFisher #89900

Inhibidor de proteasa HALT - ThermoFisher #78437

Inhibidor de fosfatasa HALT - Thermofisher #78420

EDTA, 0.5 M - Thermofisher #1861275

Kit de ensayo de proteínas BCA - ThermoFisher #23225

Tampón de muestra NuPAGE 4x LDS – ThermoFisher #NP0007

Agente reductor de muestra Bolt 10x – Thermofisher #B0009

Gel NuPAGE 4-12 % Bis-Tris Midi, 26 pocillos – ThermoFisher #WG1403BX10

Escalera de doble color BioRad Precision Plus - BioRad #1610374

Paquete de transferencia de nitrocelulosa medio trans-blot - Biorad #1704159

Tampón de ejecución MOPS/SDS - Thermofisher #NP0001-02

SuperSignal™ West Femto - ThermoFisher #34095

TBS-T (TBS 1X con tween-20 al 0.1 %)

BSA, albúmina sérica bovina, fracción V - AmericanBio #AB00440-01000

Perla de acero inoxidable de 5 mm - Qiagen #69989

mAb de conejo específico de Ras (mutante G12D)(D8H7) – Cell Signaling Technology #14429S

mAb de conejo Vinculina (E1E9V) XP – Cell Signaling Technology #13901S

Anti-IgG de conejo, anticuerpo unido a HRP – Cell Signaling Technology #7074P2

La materia descrita no debe limitarse en alcance por las modalidades y los ejemplos específicos descritos en la presente descripción. De hecho, diversas modificaciones de la descripción además de las descritas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que tales modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias (por ejemplo, publicaciones o patentes o solicitudes de patente) citadas en la presente descripción se incorporan por referencia en su totalidad y para todos los fines en la misma medida que si cada referencia individual (por ejemplo, publicación o patente o solicitud de patente) se indicara de manera específica e individual para incorporarse por referencia en su totalidad para todos los fines. Otras modalidades se encuentran dentro de las siguientes reivindicaciones.